

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 mars 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/022563 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 487/08, A61K 31/4995, A61P 31/00, C07D
237/28, 243/02 // (C07D 487/08, 237:00), 235:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002639

(22) Date de dépôt international :

4 septembre 2003 (04.09.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/10957 5 septembre 2002 (05.09.2002) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, av-
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeur: MUSICKI, Branislav; 21, allée Louise Labé,
F-75019 Paris (FR).

(74) Mandataire : DAVID, François; Aventis Pharma S.A.,
102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR,
BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG,
MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, RO, SC, SG,
SY, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

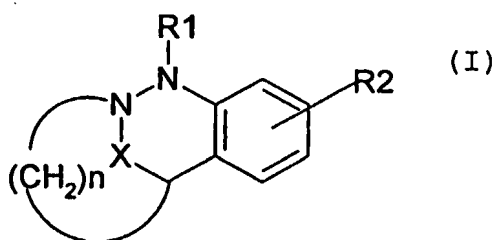
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND INTERMEDIATES AND USE AS
MEDICINES, IN PARTICULAR AS BETA-LACTAMASE INHIBITORS AND ANTI-BACTERIAL AGENTS

(54) Titre : DERIVES BENZOTRIAZABIBICYCLIQUES ET SON UTILISATION COMME INHIBITEURS DE BETA-LAC-
TAMASES ET ANTI-BACTERIENS



(57) Abstract: The invention concerns novel heterocyclic compounds of
formula (1), and their salts with a base or an acid. The invention also
concerns the method as well as the intermediates for preparing said com-
pounds, and their use as medicines, in particular as anti-bacterial agents
and beta-lactamase inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés
hétérocycliques de formule générale (I), et leurs sels avec une base
ou un acide (I). L'invention concerne également le procédé ainsi que
des intermédiaires pour la préparation de ces composés, ainsi que leur

utilisation comme médicaments, notamment comme anti-bactériens et inhibiteurs de bêta-lactamase.

WO 2004/022563 A1

NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES, PROCEDE ET INTERMEDIAIRES
DE PREPARATION ET UTILISATION COMME MEDICAMENTS, NOTAMMENT
COMME INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES ET ANTI-BACTERIENS

5 L'invention concerne de nouveaux composés hétérocycliques, leur préparation et leur utilisation comme médicaments, notamment comme inhibiteurs de bêta-lactamases et anti-bactériens.

Dans le journal J. Org. Chem., Vol. 37, No. 5, 1972,
10 pages 697 à 699 est décrite notamment la préparation d'un dérivé bicyclique de formule brute $C_{10}H_{18}N_2O$.

Dans le journal J. Org. Chem., Vol. 45, No. 26, 1980, pages 5325-5326 est décrite notamment la préparation de dérivés bicycliques de formules brutes $C_6H_9NO_2$ et $C_7H_{11}NO_2$.

15 Dans la revue Chemical Reviews, 1983, vol. 83, No. 5, pages 549 à 555 est décrite notamment la préparation de dérivés bicycliques de fomules brutes $C_{10}H_{18}N_2O$ et $C_7H_{12}N_2O$.

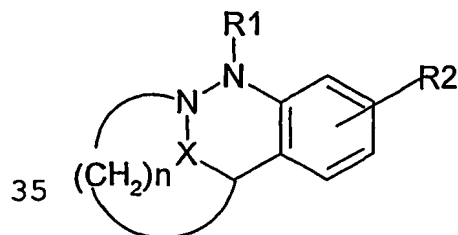
Dans le journal Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, n° 3, pages 625 à 628 est décrit notamment la préparation d'un
20 composé de formule brute $C_{12}H_{12}N_2O$.

Aucune utilisation particulière dans le domaine thérapeutique de ces composés n'a été décrite dans ces documents.

La demande de brevet français publiée n° décrit quant à
25 elle des composés hétérocycliques, notamment de type 7-oxo-1-aza ou 1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane diversement substitués, présentant des propriétés antibactériennes.

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) suivante :

30



(I)

dans laquelle :

n est égal à 1 ou 2,

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical $(CH_2)_n \cdot R^{\circ}_1$ dans lequel n' est égal à 0 ou 1 et R°_1 représente un radical aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, hétéroaryle renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène, COR', CONR'R", CSNR'R", COCOOR', SO₂NR'R", SO₂R', CO₂R' ou CN,

R' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ou aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone,

R" représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aryl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, SO₂-R' ou COR', R' étant défini comme ci-dessus,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par les radicaux halogeno, alkyl, OH, Oalkyl, NO₂, NH₂, NHalkyl, N(alkyl)₂, NHCOalkyl, NHSO₂alkyl, CONHalkyl, SO₂NHalkyl, COOH, COOalkyl, CN, OSO₂alkyl, NHCONHalkyl et COalkyl, alkyl renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

X représente un groupement divalent -C(O)-N(OR₃)- relié à l'atome d'azote par l'atome de carbone, dans lequel R₃ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux R, Y, Y₁, Y₂, et Y₃,

R est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical pyridyle ou carbamoyle, un radical alkényle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ou aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH₂, NO₂, alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de

carbone, alkoxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

Y est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COR, COOH, COOR, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR, 5 CH₂CONHOH, CH₂CONHCN, CH₂tétrazole, CH₂tétrazole protégé, CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) et CH₂PO(OH)₂,

Y₁ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux SO₂R, SO₂NHCOR, SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR et SO₃H,

10 Y₂ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux PO(OH)₂, PO(OR)₂, PO(OH)(OR) et PO(OH)(R),

Y₃ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole, tétrazole substitué par le radical R, squarate, NR tétrazole, NR tétrazole substitué par le radical R et NRSO₂R, 15 R étant défini comme ci-dessus.

L'invention a également pour objet les sels de ces composés qui peuvent être obtenus avec des bases ou des acides minéraux ou organiques.

L'atome de carbone asymétrique contenu dans les composés 20 de formule (I) peut se présenter sous la configuration R, S ou RS et l'invention a donc également pour objet les composés de formule (I) se présentant sous la forme d'énantiomères purs ou sous la forme d'un mélange d'énantiomères notamment de racémates.

25 Par radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, on entend notamment le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, ainsi que butyle, pentyle ou hexyle linéaire ou ramifié.

Par radical alkényle renfermant jusqu'à 8 atomes de 30 carbone, on entend par exemple le radical allyle, ou le radical butényle, pentényle ou hexényle.

Par radical aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, on entend un radical phényle ou naphthyle.

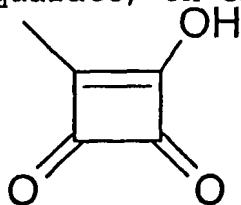
Par radical aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de 35 carbone, on entend un radical benzyle, phénéthyle ou méthylnaphtyle.

Par radical alkoxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, on entend notamment le radical méthoxy, éthoxy,

propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy ou tert-butoxy.

Par radical halogéno ou par atome d'halogène, on entend fluor, chlore, brome ou iode.

5 Par radical squarate, on entend le radical de formule :



10

Par radical hétéroaryle, on entend notamment ceux choisis dans la liste qui suit.

15

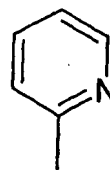
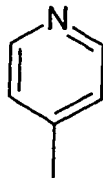
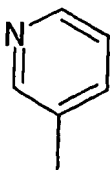
20

25

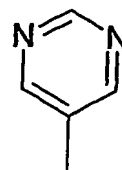
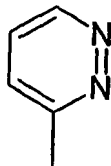
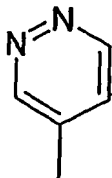
30

35

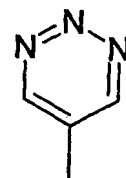
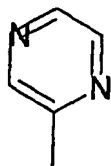
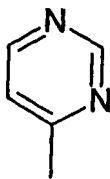
5



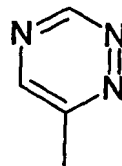
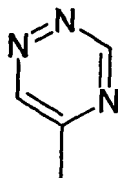
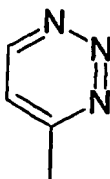
10



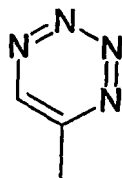
15



20

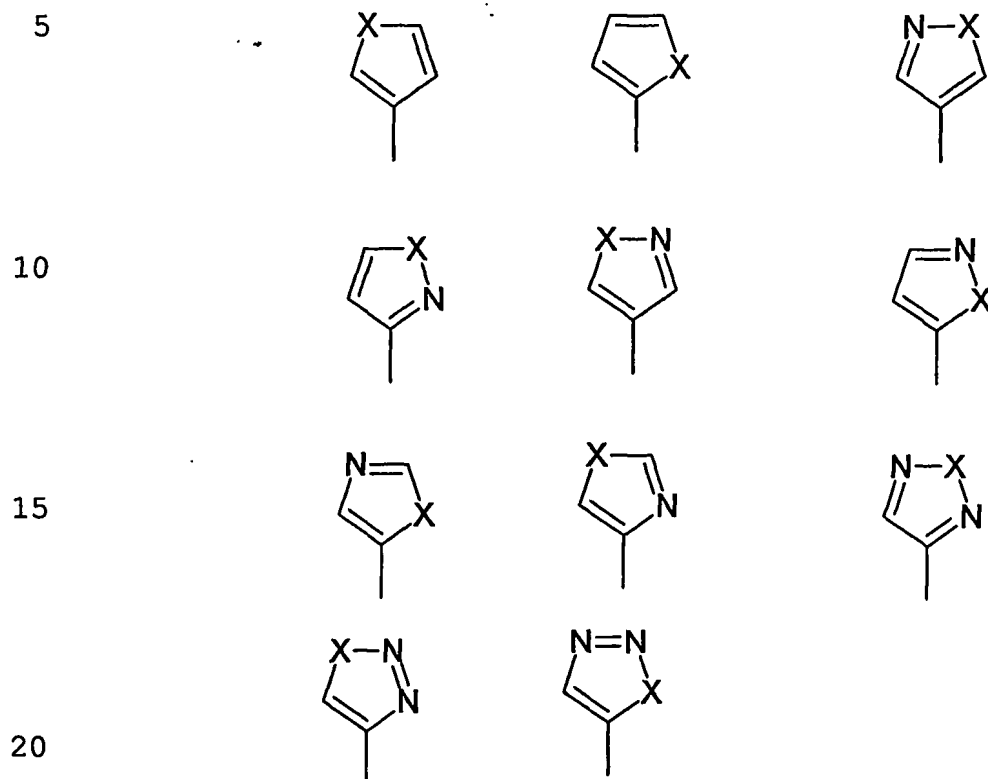


25



30

35



Avec X = S, O ou NR₄ (R₄ = H, alkyle)

Parmi les sels d'acides des produits de formule (I), on peut citer entre autres, ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique ou phosphorique ou avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane et éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène et paratoluènesulfoniques.

Parmi les sels de bases des produits de formule (I), on peut citer, entre autres, ceux formés avec les bases minérales telles que, par exemple, l'hydroxyde de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou avec les bases organiques telles que, par exemple, la

méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine, ou encore les sels de phosphonium, tels que les alkyl-phosphonium, les aryl-phosphoniums, les alkyl-aryl-phosphonium, les alkényl-aryl-phosphonium ou les sels d'ammoniums quaternaires tels que le sel de tétra-n-butyl-ammonium.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a notamment pour objet ceux dans lesquels n est égal à 1, ceux dans lesquels R₂ est un atome d'hydrogène, ceux dans lesquels R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical (CH₂)^{n'}R[°]₁ dans lequel n' est égal à 0 ou 1 et R[°]₁ représente un radical aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, hétéroaryle renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène, CONR'R'', CSNR'R'', COCOOR', SO₂NR'R'', SO₂R' ou CO₂R', R' et R'' étant définis comme précédemment ainsi que ceux dans lesquels X représente un groupement divalent -C(O)-N(OR₃)- dans lequel R₃ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux R, Y et Y₁, R, Y et Y₁ étant définis comme précédemment.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a tout particulièrement pour objet les composés dont les noms suivent :

- l'acide [[1,5-dihydro-1-(méthylsulfonyl)-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique,
- l'acide[[1-[(benzoylamino)carbonyl]-1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique,
- l'acide[[1,5-dihydro-3-oxo-1-[(phénylsulfonyl)amino carbonyl]-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique,

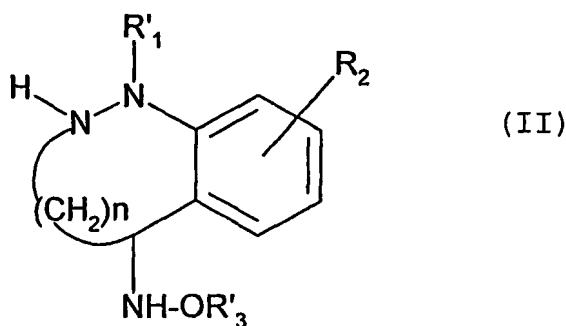
- l'acide [(1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépin-4(3*H*)-yl)oxy]-acétique,
- la 4,5-dihydro-1-méthyl-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépin-3(1*H*)-one,
- 5 - la 4,5-dihydro-4-(2-propényloxy)-1-(3-pyridinylméthyl)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépin-3(1*H*)-one,
- le 4,5-dihydro-3-oxo-*N*-(phénylsulfonyl)-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépine-1(3*H*)-carboxamide,
- 10 - le *N*-benzoyl-4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépine-1(3*H*)-carboxamide,
- le 4,5-dihydro- α ,3-dioxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépin-1(3*H*)-acétate
- 15 d'éthyle,
- le 4,5-dihydro-3-oxo-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépin-1(3*H*)-acétate d'éthyle,

ainsi que leurs sels tels que définis plus haut.

Un autre objet de l'invention est un procédé permettant
20 la préparation des composés de formule (I).

Ce procédé se caractérise en ce qu'il comporte :

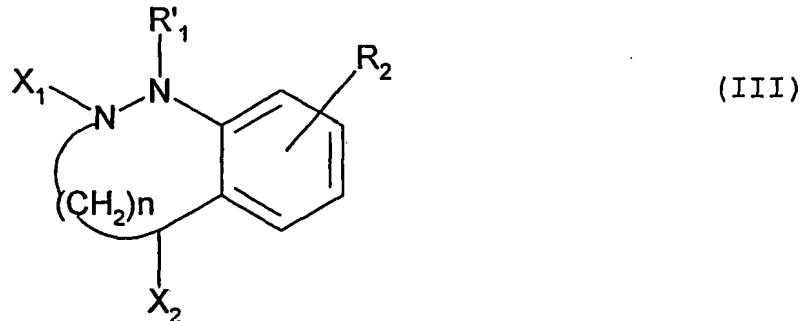
a) une étape au cours de laquelle on fait réagir avec un agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une base, un composé de formule (II) :



dans laquelle :

R'_1 représente un radical R_1 ou un radical qui est un
35 précurseur de R_1 , R_2 et n sont tels que définis précédemment
et R'_3 représente un groupement protecteur de l'hydroxy ou un radical R_p , Y_p , Y_{1p} , Y_{2p} ou Y_{3p} , ces radicaux ayant respectivement les valeurs de R , Y , Y_1 , Y_2 et Y_3 indiquées

précédemment, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives présentes sont le cas échéant protégées, en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule (III) :



dans laquelle :

R'1, R2 et n ont les mêmes significations que ci-dessus et

15 soit X1 est un atome d'hydrogène et X2 représente un groupement -N(OR'3)-CO-X3, R'3 étant tel que défini précédemment et X3 représentant le reste de l'agent de carbonylation, soit X2 représente un groupement -NH-OR'3 et X1 représente un groupement CO-X3, X3 étant défini comme

20 précédemment ;

b) une étape au cours de laquelle on cyclise l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

et en ce que :

c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou l'étape b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

25

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- estérification
- 30 - saponification,
- sulfatation,
- phosphatation
- amidification,
- acylation,
- 35 - sulfonylation ;
- alkylation ;
- formation d'un groupe urée ;
- introduction d'un groupement tétrazole;

- réduction d'acides carboxyliques ;
- déshydratation d'amide en nitrile ;
- salification ;
- échange d'ions ;
- 5 - séparation d'énantiomères ;
- nitration ;
- réduction d'un nitro en amino ;
- halogénéation ;
- carbamoylation ;
- 10 - cyanuration.

Comme agent de carbonylation, on peut mettre en œuvre un réactif tel que le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, un chloroformiate d'aryle tel que le chloroformiate de
15 phényle ou de p-nitrophényle, un chloroformiate d'aralkyle tel que chloroformiate de benzyle, un chloroformiate d'alkyle ou d'alkényle tel que le chloroformiate de méthyle ou d'allyle, un dicarbonate d'alkyle tel que le dicarbonate de tert-butyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges.

20 La réaction a lieu de préférence en présence d'une base ou d'un mélange de bases qui neutralise l'acide formé. Elle peut notamment être une amine telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine, la diméthylaminopyridine. Toutefois, on peut également opérer en utilisant le produit
25 de départ de formule II comme base. On en utilise alors un excès.

Le cas échéant, le produit de formule II est mis en œuvre sous la forme d'un sel d'acide, par exemple un chlorhydrate ou un trifluoroacétate.

30 Comme base dans l'étape b), on peut également utiliser les amines, ou encore les hydrures, les alcoolates, les amidures ou carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

Les amines peuvent être choisies par exemple dans la
35 liste ci-dessus.

Comme hydrure on peut notamment utiliser l'hydrure de sodium ou de potassium.

Comme alcoolate de métal alcalin, on utilise de préférence le t-butylate de potassium.

Comme amidure de métal alcalin on peut notamment utiliser le bis(triméthylsilyl) amidure de lithium.

5 Comme carbonate, on peut notamment utiliser le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

Le cas échéant, l'intermédiaire de formule III peut être obtenu sous forme d'un sel d'acide généré lors de la réaction de carbonylation et notamment un chlorhydrate. Il est ensuite
10 mis en œuvre dans la réaction de cyclisation sous cette forme.

Le cas échéant, la cyclisation peut être effectuée sans isolement de l'intermédiaire de formule III.

Les réactions mentionnées à l'étape c) sont d'une
15 manière générale des réactions classiques, bien connues de l'homme du métier. Des illustrations sont fournies ci-après dans la partie expérimentale.

Les fonctions réactives qu'il convient, le cas échéant, de protéger sont les fonctions acides carboxyliques, amines,
20 amides, hydroxy et hydroxylamines.

La protection de la fonction acide est notamment effectuée sous forme d'esters d'alkyle, d'esters allyliques, de benzyle, benzhydryle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par saponification,
25 hydrolyse acide, hydrogénolyse, ou encore clivage à l'aide de complexes solubles du Palladium 0.

La protection des amines, des azotes hétérocycliques et des amides est notamment effectuée, selon les cas, sous forme de dérivés benzylés ou tritylés, sous forme de
30 carbamates, notamment d'allyle, benzyle, phényle ou tertbutyle, ou encore sous forme de dérivés silylés tels que les dérivés tertbutyle diméthyl, triméthyl, triphényl ou encore diphényl tertbutyl-silyle, ou de dérivés phénylsulfonylalkyle ou cyanoalkyle.

35 La déprotection est effectuée, selon la nature du groupement protecteur, par le sodium ou le lithium dans l'ammoniac liquide, par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium 0, par action d'un acide, ou

par action du fluorure de tétrabutylammonium ou de bases fortes telles que l'hydruure de sodium ou le t.butylate de potassium.

La protection des hydroxylamines est effectuée notamment
5 sous forme d'éthers de benzyle ou d'allyle.

Le clivage des éthers est effectué par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium O.

La protection des alcools et des phénols est effectuée de manière classique, sous forme d'éthers, d'esters ou de
10 carbonates. Les éthers peuvent être des éthers d'alkyle ou d'alkoxyalkyle, de préférence des éthers de méthyle ou de méthoxyéthoxyméthyle, des éthers d'aryle ou de préférence d'aralkyle, par exemple de benzyle, ou des éthers silylés, par exemple les dérivés silylés cités plus haut. Les esters
15 peuvent être n'importe quel ester clivable connu de l'homme du métier et de préférence l'acétate, le propionate ou le benzoate ou p-nitrobenzoate. Les carbonates peuvent être par exemple des carbonates de méthyle, tertbutyle, allyle, benzyle ou p-nitrobenzyle.

20 La déprotection est effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, notamment la saponification, l'hydrogénolyse, le clivage par des complexes solubles du Palladium O, l'hydrolyse en milieu acide ou encore, pour les dérivés silylés, le traitement par le fluorure de
25 tétrabutylammonium.

La réaction de sulfatation est effectuée par action des complexes SO_3 -amines tels que SO_3 -pyridine ou SO_3 -diméthylformamide, en opérant dans la pyridine, le sel formé, par exemple le sel de pyridine, pouvant ensuite être échangé
30 par exemple par un sel d'une autre amine, d'un ammonium quaternaire ou d'un métal alcalin.

La réaction de phosphatation est effectuée par exemple par action d'un chlorophosphate tel que le diméthyl, dibenzyl ou diphényl chlorophosphate.

35 La réaction d'amidification est effectuée au départ de l'acide carboxylique à l'aide d'un agent d'activation tel qu'un chloroformiate d'alkyle, l'EDCI (1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbo-diimide chlorhydrate) ou le

BOP(benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate) par action de l'ammoniaque ou d'une amine appropriée ou de leurs sels d'acides.

Les réactions d'acylation et de sulfonylation sont effectuées sur les hydroxyurées, les alcools, les amines ou les azotes hétérocycliques, par action selon les cas, d'un halogénure ou d'un anhydride d'acide carboxylique ou d'acide sulfonique approprié, le cas échéant en présence d'une base.

La réaction d'alkylation est effectuée par action sur les dérivés hydroxylés, les énolates d'esters ou de cétones, les amines ou les azotes hétérocycliques, selon les cas, d'un sulfate d'alkyle ou d'un halogénure d'alkyle ou d'alkyle substitué, notamment par un radical carboxy libre ou estérifié.

La réduction d'acides en alcools peut être effectuée par action d'un borane ou via un anhydride mixte intermédiaire, par action d'un borohydrure alcalin. L'anhydride mixte est préparé par exemple à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle. La réduction d'aldéhyde en alcool est de préférence effectuée par action de borohydrure de sodium.

La déshydratation d'amide en nitrile peut intervenir dans les conditions des réactions de carbonylation et cyclisation.

La salification par les acides est le cas échéant réalisée par addition d'un acide en phase soluble au composé. La salification par les bases peut concerner les composés comportant une fonction acide et notamment les composés comportant une fonction carboxy, ceux comportant une fonction sulfoxy ou dérivée de l'acide phosphorique ou ceux comportant un hétérocycle à caractère acide.

Dans le cas d'une fonction carboxy, on opère par addition d'une base appropriée telle que celles citées précédemment. Dans le cas d'une fonction sulfoxy ou dérivée de l'acide phosphorique, on obtient directement le sel de pyridinium lors de l'action du complexe SO₃-pyridine et on obtient les autres sels à partir de ce sel de pyridinium. Dans l'un ou l'autre cas, on peut encore opérer par échange d'ions sur résine.

La nitration peut être effectuée par l'acide nitrique ou par l'un de ses sels métalliques, en milieu acide.

La réduction d'un groupement nitro peut être effectuée par le dithionite de sodium ou encore par le zinc dans l'acide acétique.

Par halogénéation on entend introduction d'un substituant halogéné à partir d'un hydroxy ou halogénéation directe du cycle aromatique. Selon le cas, la réaction peut par exemple être mise en œuvre par action d'iode ou en présence de triphénylphosphine, par action de brome dans l'acide acétique ou encore d'iode en présence de $C_6H_5I(OCOCF_3)_2$, ou encore par réaction d'un réactif halogéné électrophile tel que le N-fluorosulfonylimide en présence d'une base forte. De tels réactifs sont connus de l'homme du métier.

La réaction de carbamoylation peut être réalisée par la mise en œuvre d'un chloroformiate puis d'une amine ou, le cas échéant, d'ammoniac.

L'introduction d'un cyano est réalisée par substitution nucléophile à l'aide d'un cyanure alcalin ou du bromure de cyanogène.

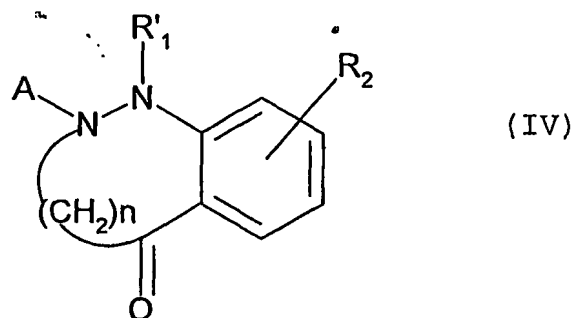
La séparation des énantiomères peut être réalisée selon les techniques connues de l'homme du métier, notamment la chromatographie.

Outre via les procédés décrits précédemment, des composés de formule (I) peuvent bien entendu être obtenus par des méthodes qui utilisent au départ un composé de formule (II) dans laquelle R'_1 , R_2 , et R'_3 ont les valeurs qui conduisent directement (sans transformation) à celles des composés que l'on souhaite préparer. Le cas échéant, celles de ces valeurs qui renfermeraient des fonctions réactives telles que mentionnées plus haut sont alors protégées, la déprotection intervenant à l'issue de l'étape de cyclisation b ou à tout autre moment opportun dans la synthèse. Les protections et déprotections sont alors réalisées comme décrit ci-dessus.

L'invention a encore pour objet un procédé selon ce qui précède, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de

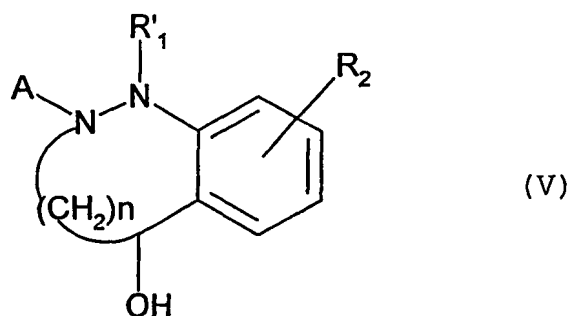
15

formule (IV) :

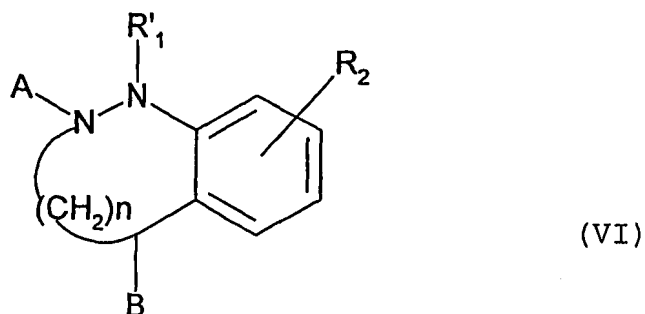


dans laquelle R'_1 , R_2 et n sont définis comme précédemment, et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, par un agent de réduction, pour obtenir un

15 composé de formule (V) :



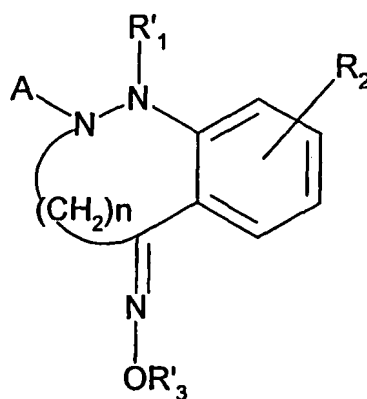
dans laquelle A , R'_1 , R_2 et n conservent leur signification précitée, dans lequel, le cas échéant, l'on remplace le groupement OH par un groupe partant, pour obtenir un composé de formule (VI) :



dans laquelle A , R'_1 , R_2 , et n conservent leur signification

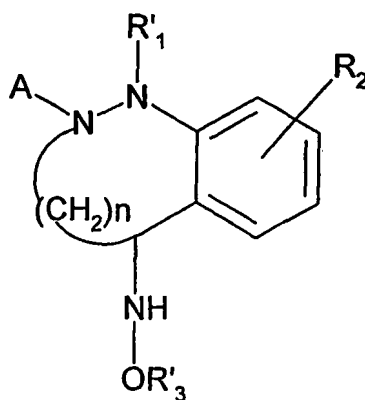
précitée et B représente un groupe partant, que l'on traite par un composé de formule $\text{NH}_2\text{-OR}'_3$, R'_3 conservant la signification précitée, puis, le cas échéant, par un agent de déprotection approprié de l'atome d'azote.

5 L'invention a encore pour objet un procédé selon ce qui précède, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (IV) telle que définie précédemment, par un composé de formule $\text{H}_2\text{N-OR}'_3$, pour obtenir un composé de formule
10 (VII) :



(VII)

dans laquelle A, R'_1 , R_2 , n et R'_3 sont définis comme précédemment, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle A, R'_1 , R_2 , n et R'_3 sont définis comme
35 précédemment, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié.

Le groupement protecteur de l'azote est notamment l'un de ceux qui sont cités plus haut.

L'agent de réduction est notamment un borohydrure alcalin.

Le groupe partant est notamment un sulfonate, par exemple un mésylate ou un tosylate, obtenu par action de chlorure de sulfonyle correspondant en présence d'une base, ou un halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un iode, obtenu par exemple par action du chlorure de thionyle ou de $P(C_6H_5)_3CBr_4$ ou PBr_3 ou, dans le cas d'un atome d'iode, par action d'un iodure alcalin sur un sulfonate.

L'agent de déprotection est notamment l'un de ceux mentionnés plus haut.

L'agent de réduction que l'on fait agir sur le composé de formule (VII) est notamment le cyano ou l'acétoxyborohydrure de sodium.

Les composés de formule générale (I) possèdent une bonne activité antibiotique sur les bactéries gram(+) telles que les staphylocoques. Leur efficacité sur les bactéries gram (-) notamment sur les entérobactéries est particulièrement notable.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

Les composés de formule générales (I) sont par ailleurs doués de propriétés inhibitrices de bêta-lactamases, et présentent par là de l'intérêt dans la lutte contre les maladies infectieuses ou la prévention de celles-ci, sous

forme d'association avec divers composés antibiotiques de type β -lactamines, afin de renforcer leur efficacité dans la lutte contre les bactéries pathogènes productrices de β -lactamases.

5 Il est bien connu que l'inactivation enzymatique des antibiotiques de type β -lactamines, que ce soit des composés de type pénicillines ou céphalosporines, dans le traitement des infections bactériennes est un obstacle pour ce type de composés. Cette inactivation consiste en un processus de
10 dégradation des β -lactamines et constitue l'un des mécanismes par lesquels les bactéries peuvent devenir résistantes aux traitements. Il est donc souhaitable de parvenir à contrer ce processus enzymatique en associant à l'agent antibactérien de type β -lactamines un agent susceptible d'inhiber l'enzyme.
15 Lorsqu'un inhibiteur de β -lactamase est utilisé en combinaison avec un antibiotique de type β -lactamines, il peut donc renforcer son efficacité contre certains microorganismes.

La présente invention a donc également pour objet, à
20 titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal et de médicaments destinés à inhiber la production des β -lactamases pour les bactéries pathogènes, les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs
25 sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

L'antibiotique de type β -lactamines auquel peut-être associé le composé de formule (I) peut être choisi dans le
30 groupe constitué par les pénames, les pénèmes, les carbapénèmes, les céphèmes, les carbacéphèmes, les oxacéphèmes, les céphamycines et les monobactames.

Par β -lactamines, on entend par exemple les pénicillines telles que amoxicilline, ampicilline, azlocilline,
35 mezlocilline, apalcilline, hetacilline, bacampicilline, carbenicilline, sulbenicilline, ticarcilline, piperacilline, azlocilline, mecillinam, pivmecillinam, methicilline, ciclacilline, talampicilline, aspoxicilline, oxacilline,

cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline, nafcilline ou pivampicilline, les céphalosporines telles que céphalothine, céphaloridine, céfaclor, céfadroxile, céfamandole, céfazoline, céphaïexine, céphradine, ceftizoxime, céfoxitine, 5 céphacétrile, céfotiam, céfotaxime, cefsulodine, céfopérazone, ceftizoxime, cefménoxime, cefmétazole, céphaloglycine, céfonicide, céfodizime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, cefpiramide, cefbupérazone, cefozopran, céfépime, céfoselis, céfluprenam, céfuzonam, 10 cefpimizole, cefclidine, céfixime, ceftibutène, cefdinir, cefpodoxime axétil, cefpodoxime proxétil, ceftéram pivoxil, céfétamet pivoxil, cefcapène pivoxil ou cefditoren pivoxil, céfuroxime, céfuroxime axétil, loracarbacef, latamoxef, les carbapénèmes tels que imipénème, méropénème, biapénème ou 15 panipénème et les monobactames tels que l'aztréonam et le carumonam, ainsi que leur sels.

Les composés de formule (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être administrés en même temps que la prise d'antibiotiques de type β -lactamines, 20 ou séparément, de préférence après celle-ci. Cela peut s'effectuer sous forme d'un mélange des deux principes actifs ou sous forme d'une association pharmaceutique des deux principes actifs séparés.

La posologie des composés de formule (I) et de leurs 25 sels pharmaceutiquement acceptables peut bien entendu varier dans de larges limites et doit naturellement être adaptée, dans chaque cas particulier, aux conditions individuelles et à l'agent pathogène à combattre. En général, pour une utilisation dans la traitement des infections bactériennes, 30 la dose journalière peut être comprise entre 0,250 g et 10 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 11 ou encore comprise entre 0,25 g et 10 g par jour par voie intramusculaire ou intraveineuse. Pour une utilisation comme inhibiteur de β -lactamase, une dose 35 journalière chez l'homme pouvant aller de 0,1 à environ 10 g peut convenir.

Par ailleurs, le rapport de l'inhibiteur de β -lactamase de formule (I) ou du sel pharmaceutiquement acceptable de

celui-ci à l'antibiotique de type β -lactamines peut également varier dans de larges limites et doit être adapté, dans chaque cas particulier, aux conditions individuelles. En général, un rapport allant d'environ 1:20 à environ 1:1
5 devrait être indiqué.

Les médicaments antibiotiques ou inhibiteurs de β -lactamases tels que définis plus haut sont mis en œuvre sous forme de compositions pharmaceutiques en mélange avec un excipient pharmaceutique inerte, organique ou minéral, adapté
10 au mode d'administration recherché, et l'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, au moins un des composés de l'invention tels que définis plus haut.

Ces compositions peuvent être administrées par voie
15 buccale, rectale, parentérale, notamment intramusculaire, ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présentent sous les formes pharmaceutiques couramment
20 utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y
25 être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés
30 paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme de lyophilisat destiné à être dissout extemporanément dans un véhicule approprié par exemple de l'eau stérile
35 apyrogène.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) :

5 - les produits de formule (III) telle que définie précédemment ainsi que leurs sels avec les acides et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates,

- les produits de formule (II) telle que définie précédemment ainsi que leurs sels avec les acides et
10 notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates, ainsi que les produits de formules (IV), (V), (VI), (VII) et (VIII) telles que définies précédemment, ainsi que leurs sels avec un acide et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates.

15 Les produits de formule (IV) sont préparables par exemple selon des méthodes fournies ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois en limiter la portée.

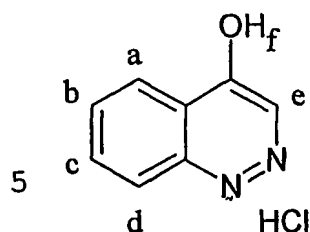
20

Exemple 1 : 4-(2-propényloxy)-2,3,4,5-tétrahydro-2,5-méthano-1H-1,2,4-benzotriazépin-3-one

Stade A : chlorhydrate de 4-cinnoléinol

25

Dans un réacteur, on introduit 560 ml d'acide chlorhydrique concentré. 111,6 g de 2-acétyl amino phényle sont ajoutés à température ambiante. A -5°C, on additionne à cette solution orangée, en 1 heure, 62,8 mg de nitrite de sodium en solution
30 dans 170 mL d'eau. La température est maintenue en dessous de 0°C pendant toute l'introduction. Le milieu réactionnel est chauffé à 65°C pendant 3 heures. On refroidit ensuite pendant 20 minutes, puis on essore et lave à l'éther. Le composé est séché sur P₂O₅ pendant une nuit à 45°C. On obtient 118.6
35 grammes (77%) de produit attendu.



Spectre RMN : (DMSO) 1H : 7.43 ppm (t1, J = 7,5) 1H : 7.80 ppm (td, J = 7,5 et 1,5) Hb et Hc ; 1H : 7.68 ppm (dl, J = 7,5) 1H : 8.04 ppm (dl, J = 7,5) Ha et Hd ; 1H : 7.76 ppm (s) He ; 1H : 13.8 ppm (s) OH

Spectre de Masse : 146+ M+

36+/38+ Doublet caractéristique H³⁵Cl⁺/H³⁷Cl⁺

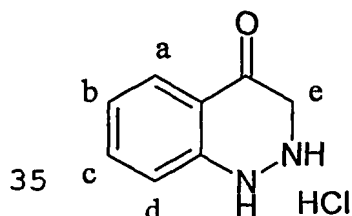
Spectre IR : 1625/1564 cm⁻¹ Système conjugué + aromatique

Spectre UV : 242 nm ε=8700

15 340 nm ε=6700

Stade B : chlorhydrate de 2,3-dihydro-4(1H)-cinnoléine

69,41 g de produit obtenu au stade A sont solubilisés dans 2,5 l d'éthanol. On ajoute ensuite 62,79 g de zinc en poudre, puis lentement, un mélange de 300 ml d'éthanol et 150 ml d'acide acétique à température ambiante. On chauffe à reflux pendant 30 mn. Le milieu réactionnel est ensuite décanté, et le résidu de zinc est lavé plusieurs fois à l'éthanol. On laisse refroidir 20 minutes dans un mélange glace-méthanol (-15°C), puis on ajoute une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle (350 mL ; 4M). Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther, puis au pentane et enfin séché (sous pression réduite). On obtient 42.12 grammes (60%) de produit attendu.



Spectre RMN : (DMSO) 2H : 4.04 ppm (s) He ; 1H : 7,00 ppm (td, J = 8-1,5) 1H : 7.55 ppm (td, J = 8-1,5) Hb et Hc ; 1H :

7.06 ppm (dl, $J = 8$) 1H : 7.73 ppm (dd, $J = 8-1,5$) Ha et Hd ;
1H : 9.77 ppm (s) Proton mobile

Spectre de Masse : 148+ M^+ ; 119+ M^+ ; 92+ M^+ ; 36+/38+
salification du produit

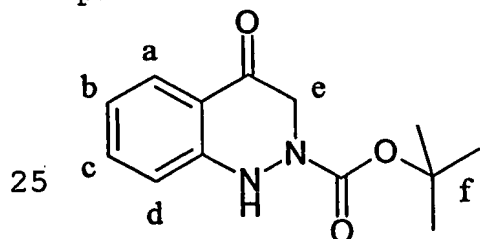
5 Spectre IR : 1686 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1606-1550-1520 cm^{-1} Système
conjugué + aromatique

Stade C : 3,4-dihydro-4-oxo-2(1H)-cinnoléinecarboxylate de
1,1-diméthyléthyle

10

On solubilise 82,16 g de produit obtenu au stade B dans le
THF (1.7 L). On ajoute ensuite 106,72 g de (1,1-
diméthyléthoxy)carbonyl-carbonate de 1,1-diméthyléthyle puis,
pendant 15 mn, goutte à goutte, 94,4 mg de triéthylamine. On

15 laisse sous agitation 20 heures puis on filtre pour éliminer
les sels de triéthylamine que l'on rince au THF. On évapore
le solvant et reprend avec un mélange heptane-AcOEt (1:2) et
 NaH_2PO_4 (solution aqueuse à 1M). On extrait à l'acétate
d'éthyle et lave à l'eau. La phase organique est séchée sur
20 MgSO_4 puis évaporée à sec. On obtient 65.42 grammes (59%) de
produit attendu.



Spectre RMN : (CDCl_3) 9H : 1.46 ppm (s) Hf ; 2H : 4.38 ppm
(s) He ; 1H : 6.91 ppm (dl, $J = 8$) Hd ou Ha ; 1H : 6.96 ppm
(td, $J = 8-1,5$) Hc ; 1H : 7.43 ppm (td, $J = 8-1,5$) Hb ; 1H :
30 7.91 ppm (dd, $J = 8-1,5$) Ha ou Hd ; 1H : 7.1 ppm (s) Proton
mobile.

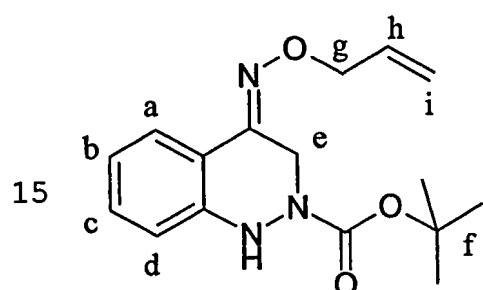
Spectre de Masse : 248+ M^+ ; 233+ M^+ - CH_3 ; 192+ M^+ - tBu ;
148+ M^+ - boc ; 119+ M^+ - $[-(\text{NH}-\text{Nboc})-]$; 57+ tBu^+ ;

Spectre IR : 1712-1670 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1610-1578 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{C})$
35 aromatique.

Stade D : 3,4-dihydro-4-[(2-propényloxy)imino]-2(1H)-
cinnoléinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

30,8 g de produit obtenu au stade C sont solubilisés dans 200 ml de pyridine. Sous agitation et sous argon, 14,95 g d'alkyl hydroxylamine sont ajoutés. Au bout d'une heure. On évapore la pyridine. Le résidu est repris avec un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaHSO₄ (solution aqueuse à 10%). On extrait à l'acétate d'éthyle et lave à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée à sec. On isole 36.08 g de produit attendu (96%).

10



Spectre RMN : (CDCl₃) 9H : 1.44 ppm (s) H_f ; 2H : 4.73 ppm (s) H_e ; 2H : 4.69 ppm (dt, J = 5,5-1) H_g ; 1H : 5.22 ppm (dq, J = 10-1); H_{i1} ; 1H : 5.32 ppm (dq, J = 17,5-1) H_{i2} ; 1H : 6.05 ppm (m) H_h ; 1H : 6.91 ppm (td, J = 8-1,5) ; 1H : 7.22 ppm (td, J = 8-1,5) H_b et H_c ; 1H : 6.81 ppm (dl, J = 8) 1H : 7.86 ppm (dd, J = 8-1,5) H_a et H_d

25 Spectre de Masse : 304+ MH⁺ ; 247+ M⁺-(O-CH₂-CH=CH₂).

Spectre IR : 1708 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1638-1610-1589-1494 cm⁻¹

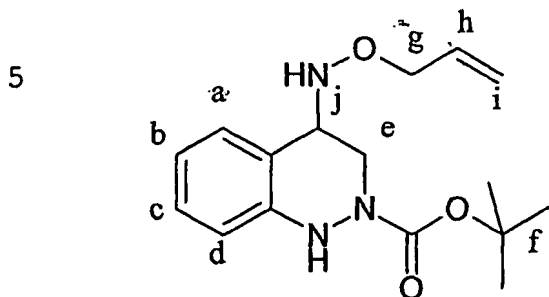
Système conjugué + aromatique

Stade E : 3,4-dihydro-4-[(2-propényloxy)amino]-2(1H)-cinnoléinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

19 g de produit obtenu au stade D sont solubilisés dans 2 l de méthanol, puis on ajoute 63,18 g de cyanoborohydrure de sodium. A 0°C, 107,03 g (95,5 ml) d'éthérate de trifluorure de bore sont introduits goutte à goutte. Après évaporation du méthanol, le résidu est traité par NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M), puis on extrait avec un mélange heptane-AcOEt (1:2). On lave ensuite à l'eau, sèche la phase organique avec MgSO₄ et

35

éaporée à sec. Le composé est repris à 0°C avec un mélange éther/pentane. Le composé cristallise. On isole 13.95 g de produit attendu (73 %).



10

Spectre RMN : (CDCl₃): 9H : 1.49 ppm (s) H_f ; 1H : 3.35 ppm (d) H_{e1} ; 1H : 4.60 ppm (dd) H_{e2} ; 1H : 4.15 ppm (t) H_j ; 1H : 4.30 ppm (m) H_g ; 1H : 5.20 ppm (m) H_{i1} ; 1H : 5.30 ppm (m) H_{i2} ; 1H : 5.96 ppm (m) H_b ; 1H : 6.75 ppm H_h ; 1H : 6.86 ppm H_d ; 1H : 7.16 ppm H_c ; 1H : 7.28 ppm H_a.

15

Spectre de Masse : 305+ %⁺ ; 205+ M⁺-CO₂tBu+H ; 57+ tBu⁺.

Spectre IR : 3344 cm⁻¹ ν(NH) ; 1708 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1638-1610-1589-1494 cm⁻¹ ν(C=C) + aromatique.

Spectre UV : 244 nm ε=8500 ; 290 nm ε=2000.

20

Microanalyse :

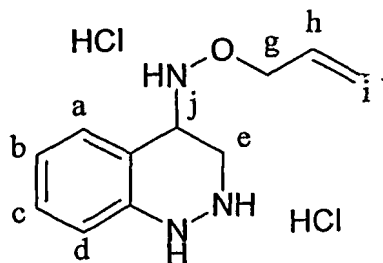
Calculé :	Obtenu :
%C : 62.9%	%C : 63%
%H : 7.5%	%H : 7.6%
%N : 13.8%	%N : 13.7%

25

Stade F : dichlorhydrate de 1,2,3,4-tétrahydro-4-[(2-propényloxy)amino]-cinnoléine

11,28 g de produit obtenu au stade E sont solubilisés dans 43 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 70 ml d'une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle à 5.3M à 0°C, sous agitation et sous argon. Au bout de 30 mn, le précipité est filtré, lavé à l'éther puis séché. On isole 8.93 g de composé attendu (100 %).

35



Spectre RMN : (DMSO) : 1H : 3,37 ppm (dd, J = 4-13) He₁ ; 1H : 3,68 ppm (dd, J = 3-13) He₂ ; 2H : 4,23 ppm (dt, J = 5,5-1) Hg ; 1H : 4,28 (dd, J = 3-4) Hj ; 1H : 5,18 ppm (dq, J = 10,5-1,5) Hi₁ ; 1H : 5,29 ppm (dq, J = 17,5-1,5) Hi₂ ; 1H : 5,95 ppm (m) Hh ; 1H : 6,83 ppm (dd, J = 7,5-1), 1H : 7,39 ppm (dd, J = 7,5-1) Ha et Hd ; 1H : 6,93 (td, J = 7,5-1) ; 1H : 7,21 ppm (td, J = 7,5-1) Hb et Hc ; 1H : 7,32 (sl) proton mobile ; 1H : 8,96 (sl) proton mobile ; 1H : 11,00 (sl) proton mobile ; 1H : 11,78 (sl) proton mobile.

10 Spectre SM : 205+ M⁺ ; 36+/38+ H³⁵Cl⁺/H³⁷Cl⁺.

Spectre IR : >3000 cm⁻¹ ν(NH) ; 1642 cm⁻¹ ν(C=C) ; 1612-1590-1530-1497 cm⁻¹ ν(C=C) + aromatique ;

Microanalyse :

Calculé (avec deux chlorhydrates) :

Obtenu :

15 %C : 47.5 %

%C : 47.8%

%H : 6.2%

%H : 6.1%

%N : 15.1%

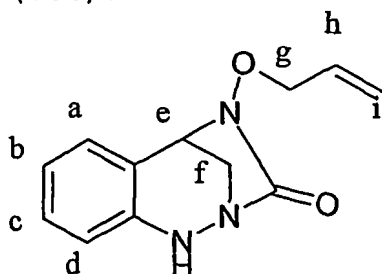
%N : 15.2%

%Cl : 25.5%

%Cl : 24.7%

20 Stade G : 4,5-dihydro-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

8,93 g de produit obtenu au stade F sont solubilisés dans 3,7 l d'acétonitrile. On ajoute goutte à goutte 14,92 g (20,6 ml) de triéthylamine. On introduit ensuite 3,66 g (2,25 ml) de diphosgène en 5 mn à 0°C, puis 4,96 g de diméthylaminopyridine. On laisse ensuite remonter à température ambiante. Après une heure, on évapore l'acétonitrile et le résidu est traité par NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). On extrait avec un mélange heptane-AcOEt (1:2), et on lave à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄. On filtre, on évapore, et le composé est repris dans l'éther à 0°C, il cristallise. On obtient 3,94 g de composé attendu (46%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 1H : 3.29 ppm (d, J = 11,5) Hf1 ,
 1H : 3.70 ppm (dd, J = 11,5-3) Hf2 ; 1H : 4.38 ppm (d, J = 3)
 He ; 2H : 4.42 ppm (dl, J = 6) Hg ; 1H : 6.02 ppm (m) Hh ; 1H
 : 5.33 ppm (dl, J = 10,5) Hi1 ; 1H : 5.38 ppm (dl, J = 17) Hi2
 5 ; 1H : 6.63 ppm (dd, J = 8-1) ; 1H : 7.10 ppm (dd, J = 8-1,5) Ha
 et Hd ; 1H : 6.82 ppm (td, J = 8-1), 1H : 7.21 ppm
 (td, J = 8-1,5) Hc et Hb.

Spectre de Masse : 231+ M⁺ ; 174+ M⁺ (O-CH₂-CH=CH₂) ; 131+
 Ouverture du cycle carbamate.

10 Spectre IR : 3312 cm⁻¹ v(NH) ; 1744 cm⁻¹ v(C=O) ; 1648 v(C=C) ;
 1608-1582-1492 cm⁻¹ Aromatiques.

Spectre UV : 246 nm ε=7400 ; 291 nm ε=1800

Microanalyse :

	Calculé :	Obtenu :
15	%C : 62.3%	%C : 62.1%
	%H : 5.7%	%H : 5.5%
	%N : 18.2%	%N : 18.1%

20 **Exemple 2 : 4-benzyloxy-2,3,4,5-tétrahydro-2,5-méthano-
 1H-1,2,4-benzotriazépin-3-one**

Stade A : 3,4-dihydro-4-[phénylméthoxy]imino-2(1H)-
 cinnoléinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

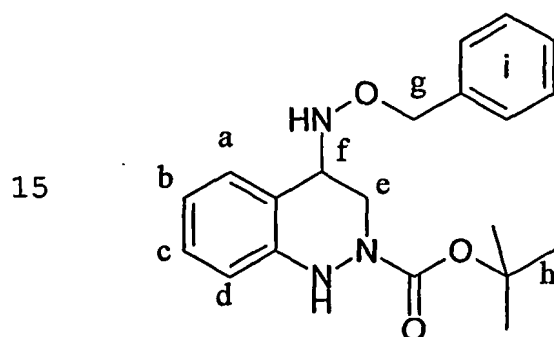
25

3 g de composé obtenu au stade C de l'exemple 1 sont
 solubilisés dans 25 ml de pyridine, puis, sous agitation et
 sous argon, 2.12 g de chlorhydrate de benzylhydroxylamine
 sont ajoutés. Au bout d'une heure, on évapore la pyridine. Le
 30 résidu est repris avec un mélange heptane:AcOEt 1:2 et NaHSO₄
 (solution à 10% dans H₂O). On extrait à l'acétate d'éthyle et
 lave à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄. On
 filtre, évapore le solvant et isole 4.3 g de composé attendu
 (100 %).

35

Stade B : 3,4-dihydro-4-[(phénylméthoxy)-amino]-2(1H)-
 cinnoléinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

4.27 g de composé obtenu au stade A sont solubilisés dans 450 ml de méthanol. On ajoute ensuite 12,14 g de cyanoborohydrure de sodium, puis, goutte à goutte, à 0°C, 20,57 g (18,36 ml) d'étherate de trifluorure de bore. Après évaporation du méthanol, le résidu est traité par NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M), puis on extrait avec un mélange heptane:AcOEt 1:2. On lave ensuite à l'eau acidifiée, puis sèche la phase organique avec MgSO₄ et évapore le solvant. Le composé est repris à 0°C avec un mélange éther/pentane. Le composé cristallise. On isole 3.81 g de composé attendu (89%).



- 20 Spectre RMN : (CDCl₃) 9H : 1.51 ppm (s) H_f ; 1H : 3.35 ppm (dl, J = 13,5) H_{e1} ; 1H : 4.63 ppm (dl, J = 13,5) H_{e2} ; 1H : 4.10 ppm (t, J = 2) H_f ; 2H : 4.81 ppm système de type AB H_g ; 1H : 6.75 ppm (d, J = 8), 1H : 6.83 ppm (td, J = 8-1,5), 2H : 7.16 ppm (m) : H_a, b, c, d ; 5H : 7.26 à 7.42 ppm H_i.
- 25 Spectre de Masse : 356+ MH⁺ ; 378+ M⁺Na⁺ ; 733+ [2M+Na]⁺ ; 300+ MH⁺-tBu ; 233+ MH⁺-(-NH-O-CH₂-Ph) ; 177+ 233+-tBu ; 133+ 233+-CO₂tBu ; 106+ (Ph-CH₂-O)⁺.

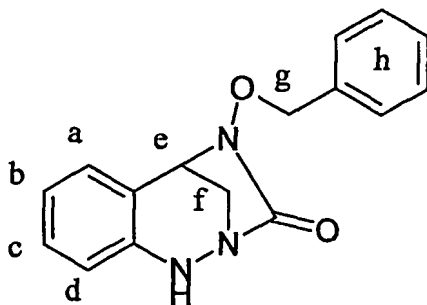
Stade C : dichlorhydrate de 1,2,3,4-tétrahydro-4-

- 30 [(phénylméthoxy)amino]-cinnoléine

3.81 g de composé obtenu au stade B sont solubilisés dans 15 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 25 mL d'une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle à 4.3M à 0°C, sous agitation et sous argon. Au bout de 30 mn, le milieu réactionnel est filtré et lavé à l'éther. On sèche le composé et isole 3.13 g de composé attendu. (89%).

Stade D : 4,5-dihydro-4-(phénylméthoxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

3,13 g de composé obtenu au stade C sont solubilisés dans 1,9 l d'acétonitrile. On ajoute goutte à goutte en 10 minutes 4,81 g (6,6 ml) de triéthylamine. On ajoute ensuite lentement à 0°C, 0,943 g (575 µl) de diphosgène, puis 1,27 g de diméthyl amino pyridine. On laisse ensuite remonter à température ambiante. Après une heure, on évapore l'acétonitrile et le résidu est traité par NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). On extrait avec un mélange heptane:AcOEt 1:2, et on lave à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée à sec. Ce résidu est cristallisé dans l'éther à 0°C. On obtient 1.82 g de composé attendu (68%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 1H : 3.16 ppm (d, J = 11) Hf1 , 1H : 3.55 ppm (dd, J = 11-2,5) Hf2 ; 1H : 3.80 ppm (d, J = 2,5) He ; 1H : 4.86 ppm , 1H : 4.98 ppm système de type AB Hg ; 1H : 6.60 ppm (dl, J = 8) , 1H : 6.93 ppm (dd, J = 8-1,5) Ha et Hd ; 1H : 6.80 ppm (td, J = 8-1,5) , 1H : 7.19 ppm (td, J = 8-1,5) Hb et Hc ; 1H : 7.43 ppm (m) Hh.

Spectre de Masse : 281+ M⁺ ; 174+ M⁺-(O-CH₂-Ph) ; 131+

Ouverture du cycle carbamate ; 91+ PhCH₂⁺.

Spectre IR : 3320 cm⁻¹ ν(NH) ; 1746 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1607-1580-1490 cm⁻¹ Aromatiques.

Spectre UV : 247 nm ε=7000 ; 290 nm ε=1800

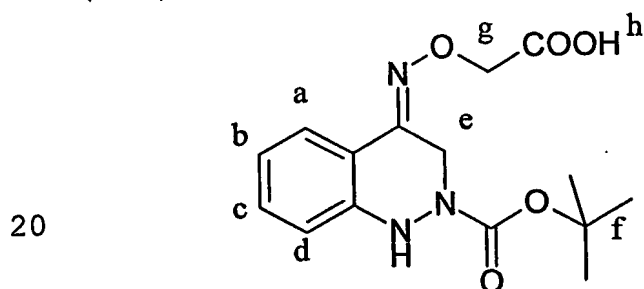
Microanalyse :

35	Calculé :	Obtenu :
	%C : 68.3%	%C : 67.7%
	%H : 5.4%	%H : 5.4%
	%N : 14.9%	%N : 14.7%

Exemple 3 : [(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-2,5-méthano-1H-1,2,4-benzotriazépin-4-yl)oxy]-acétate de 2-propényle

Stade A : 4-[(carboxyméthoxy)imino]3,4-dihydro-2(1H)-
5 cinnoléinecarboxylaté de 1,1-diméthyléthyle

3 g de composé obtenu au stade C de l'exemple 1 sont solubilisés dans 25 ml de pyridine, puis, sous agitation et sous argon, on ajoute 3,9 g de carboxyméthylhydroxylamine. Au
10 bout d'une heure, on évapore la pyridine, on reprend le résidu avec le mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaHSO₄ (solution aqueuse à 10%). On extrait une fois l'acétate d'éthyle, et lave à l'eau. On sèche ensuite la phase organique sur MgSO₄. On filtre, évapore le solvant et 3,56 g de composé attendu
15 (92%) sont isolés.



Spectre RMN : (DMSO): 9H : 1.35 ppm (s) H_f ; 2H : 4.63 ppm (s), 2H : 4.67 ppm (s) H_e et H_g ; 1H : 6.81 ppm (td, J = 8-
25 1,5), 1H : 7.24 ppm (td, J = 8-1,5) H_b et H_c ; 1H : 6.96 ppm (dl, J = 8), 1H : 7.62 ppm (dl, J = 8) H_a et H_d ; 1H : 8.49 ppm (sl) NH ; 1H : 12.82 ppm (s) H_h.

Spectre de Masse : 322+ MH⁺ ; 344+ MNa⁺ ; 643+ (2M+H)⁺ ; 266+ MH⁺-tBu ; 146+ MH⁺-boc-(O-CH₂-COOH).

30 **Spectre IR** : 3344 cm⁻¹ ν(NH) ; 1708 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1638-1610-1589-1494 cm⁻¹ ν(C=C) + aromatique.

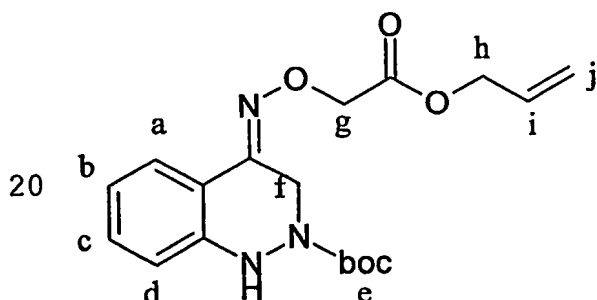
Spectre UV : 236nm ε=14800 ; 259nm ε=12600 ; 330 nm ε=4000

Microanalyse :

Calculé :	Obtenu :
35 %C : 56.1%	%C : 55.7%
%H : 6%	%H : 5.8%
%N : 13.1%	%N : 13.3%

Stade B : 3,4-dihydro-4-[[2-oxo-2-(2-propényloxy)éthoxy]imino]-2(1H)-cinnoléinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

5 15,5 g de produit obtenu comme décrit au stade A sont solubilisés dans 200 ml de DMF. 12,17 g de bicarbonate de sodium et 17.53 g (12.5 ml) de bromure d'allyle sont ajoutés à la solution. Après 48 heures à température ambiante sous agitation, sous argon, on traite le milieu réactionnel avec
10 un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH_2PO_4 (solution aqueuse à 1M). Après extraction à l'heptane-AcOEt (1:2), lavage de la phase organique à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée au bicarbonate de sodium, on sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant. On fait cristalliser le produit dans le
15 pentane. On isole 12.68 g de produit attendu (81%).



Spectre RMN : (CDCl₃) 9H : 1.45 ppm (s) He ; 2H : 4.69 ppm

25 (d) ; Hh ; 1H : 5.93 ppm (m) Hi ; 1H : 5.25 ppm (qd) Hj1 ,
1H : 5.35 ppm (qd) Hj2 ; 2H : 4.76 ppm (s) Hg ; 2H : 4.80 ppm
(s) Hf ; H : 6.81 ppm (d) Hd ; 1H : 6.89 ppm (td) Ha ; 1H :
7.23 ppm (td) Hb ; 1H : 7.81 ppm (dd) Hc.

Spectre de Masse : 362+ MH⁺ ; 384+ MNa⁺ ; 328+ MNa⁺-tBu ;

30 369+ MNa⁺-tBu+CH₃CN ; Présence de structure diallylé : 424+
MNa⁺ ; 402+ MH⁺ ; 346+ MH⁺-tBu.

Spectre IR : 3475 cm⁻¹ ν(NH) ; 3365-3340 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1757-
1698 cm⁻¹ ν(C=C) ; 1645 cm⁻¹ Aromatiques ; 1622-1608-1578
cm⁻¹.

35 Spectre UV : 237 nm ε=14500 ; 259 nm ε=12000 ; 330 nm ε=3800

Stade C : 3,4-dihydro-4-[[2-oxo-2-(2-propényloxy)éthoxy]amino]-2(1H)-cinnoléinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

5 12,68 g de produit obtenu au stade B sont solubilisés dans 1,4 l de méthanol. On ajoute 35,3 g de cyanoborohydrure de sodium à 0°C, puis goutte à goutte, 59,75 g d'étherate de trifluorure de bore après évaporation du méthanol, le résidu est traité par NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M), puis on extrait
10 avec un mélange heptane-AcOEt (1:2). On lave la phase organique à l'eau, la sèche avec MgSO₄ et évapore le solvant. Le composé est ensuite passé sur silice (éluant heptane-tBuOMe (4:1). On isole 6.16 g de, produit attendu (48%).

15 Stade D : dichlorhydrate de [[(1,2,3,4-tétrahydro-4-cinnoléinyl)amino]oxy]-acétate de 2-propényle

Les 6,16 g de produit obtenu au stade C sont solubilisés dans 22 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute (38 ml d'une
20 solution d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle à 4.3M à 0°C, sous agitation et sous argon. On revient à température ambiante. Après 30 mn, le précipité est filtré, lavé à l'éther, séché sous pression réduite. On isole 5.63 g de produit attendu (99%).

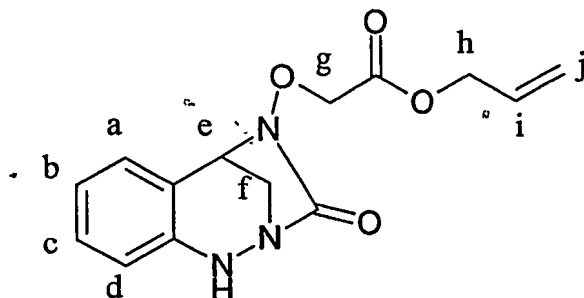
25

Stade E : [(1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl)oxy]-acétate de 2-propényle

5,63 g de produit obtenu au stade D sont solubilisés dans 2 l
30 d'acétonitrile. On ajoute lentement 8,45 g de triéthylamine, puis, à 0°C, 1,658 g de diphosgène et 2,25 g de diméthylaminopyridine. On laisse remonter à température ambiante. Après une heure, On évapore l'acétonitrile et on traite avec NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). On extrait à
35 l'AcOEt et on lave la phase organique à l'eau. On sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant heptane-AcOEt (4:1)). On cristallise le composé obtenu dans l'éther à 0°C et isole 1,96 g de produit

attendu (41%).

5



- Spectre RMN : (CDCl₃) 1H : 3.32 ppm (d) Hf1 ; 1H : 3.69 ppm (dd) Hf2 ; 1H : 4.83 ppm (d) He ; 2H : 4.55 ppm(s)Hg ; 2H : 4.71 ppm (d) Hh ; 1H : 5.96 ppm (m) Hi ; 1H : 5.32 ppm (qd) Hj1 ; 1H : 5.38 ppm (qd) Hj2 ; 1H : 6.64 ppm (d) Hd ; 1H : 7.28 ppm (dd) Ha ; 1H : 6.85 ppm (td) Hb ; 1H : 7.22 ppm (td) Hc.
- 15 Spectre de Masse : 290+ MH⁺ ; 312+ (M+Na)⁺ ; 601+ (2M+Na)⁺ ; Spectre IR : 3320 cm⁻¹ v(NH) ; 1746 cm⁻¹ v(C=O) ; 1678-1580-1490 cm⁻¹ Aromatiques.

20 **Exemple 4: [[1,5-dihydro-1-(méthylsulfonyl)-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétate de 2-propényle**

100 mg du produit obtenu à l'exemple 3 sont solubilisés dans 2 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute ensuite à 0°C, 43,53 mg de chlorure de méthane sulfonique, puis 38,4 mg de triéthylamine, puis 46,4 mg de diméthylaminopyridine. Après 10 minutes, on évapore le solvant. Le résidu est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO₄, on évapore le solvant. On isole 114.5 mg de produit attendu (90%).

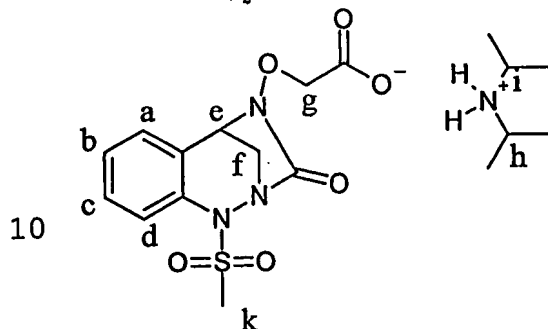
35

Exemple 5 : sel de N-(1-méthyléthyl)-2-propanaminium de l'acide [[1,5-dihydro-1-(méthylsulfonyl)-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique

112 mg de produit obtenu à l'exemple 4 sont solubilisés dans 0.8 ml de THF. 35,3 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium puis 154,2 mg de diisopropylamine sont ajoutés à la

solution. La réaction est laissée 20 minutes à 0°C sous agitation et sous argon. On ajoute 0.1 ml d'éther, puis on filtre et on lave le solide avec 1 ml d'un mélange THF-éther (4:1). 99.5 mg de produit attendu (76%) sont isolés.

5



10

Spectre RMN : (DMSO) 12H : 1.19 ppm (d, J = 6,5) Hh ; 2H : 3.27 ppm (sept, J = 6,5) Hi ; 1H : 3.44 ppm (d, J = 9) Hf1 ; 1H : 3.65 ppm (dd, J = 2,5) Hf2 ; 1H : 5.22 ppm (d, J = 2,5) He ; 1H : 3.39 ppm (s) Hk ; 1H : 7.45 ppm (dd, J = 8-1,5) Ha ; 1H : 7.10 ppm (td, J = 8-1,5) Hb ; 1H : 7.35 ppm (td, J = 8-1,5) Hc ; 1H : 7.61 ppm (dd, J = 8-1,5) Hd.

Spectre de Masse : 102+ M+ ; 279+ Ph3P=O+ ; 326- M-

20 Spectre UV : 278 nm $\epsilon=1400$; 322 nm $\epsilon=1200$; inflexion à 260, 275, 286 nm.

Exemple 6: [[1-[(benzoylamino)carbonyl]-1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétate de 2-propényle

25

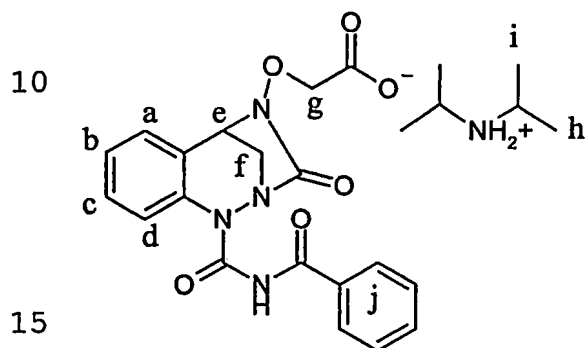
100 mg du produit obtenu à l'exemple 3 sont solubilisés dans 5 ml de toluène. On ajoute à 0°C 50,85 mg de isocyanate de benzoyle. On laisse remonter à température ambiante. Après 1 heure sous agitation et sous argon, on filtre et lave avec 1 ml de toluène. On sèche et isole 80 mg de produit attendu (53%).

30

Exemple 7 : sel de N-(1-méthyléthyl)-2-propanaminium de l'acide [[1-[(benzoylamino)carbonyl]-1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4-(3H)-yl]oxy]-acétique

35

80 mg de produit obtenu à l'exemple 6 sont solubilisés dans 0.8 ml de THF. 21,2 mg de tetrakistriphénylphosphine paladium, puis 92,6 mg de diisopropylamine sont ajoutés à la solution. La réaction est laissée 20 minutes à 0°C, sous agitation et sous argon. On ajoute 0.1 ml d'éther, puis on filtre. On lave le solide avec 1 ml d'un mélange THF-éther (4:1). 50.9 mg de produit attendu (56%) sont isolés.



Spectre RMN : (DMSO) : 12H : 1.18 ppm (d, J = 6,5) Hh ; 2H : 3.26 ppm (sept, J = 6,5) Hi ; 1H : 3.55 ppm (d, J = 11,5) Hf1 ; 1H : 3.78 ppm (dd, J = 11,5-2,5) Hf2 ; 1H : 5.30 ppm (d, J = 2,5) He ; 2H : 4.07 ppm système de type AB Hg ; 9H : 7.12-8.35 ppm (m) ; Hj ; <1H : 8.84 ppm (sl) H mobile.

Spectre de Masse : 397+ MH⁺ ; 395- (M-H)-

Spectre IR : Absorptions région ν(NH) ; 1776-1758 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1678-1630 cm⁻¹ ν(C=O)+ν(COO) ; 1586-1501 cm⁻¹ Amide

II+Aromatiques.

Microanalyse :

Calculé :	Obtenu :
%C : 60.3%	%C : 60%
%H : 6.3%	%H : 6.5%
%N : 14.08%	%N : 12.9%

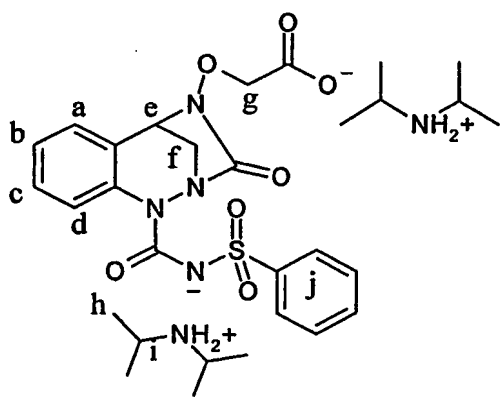
Exemple 8: [[1,5-dihydro-3-oxo-1-[[(phénylsulfonyl) amino] carbonyl]-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétate de 2-pépényle

100 mg du produit obtenu à l'exemple 3 sont solubilisés dans 1 ml de toluène. On ajoute 63,3 mg d'isocyanate de benzène

sulfonyle à 0°C puis la réaction est laissée sous agitation et sous argon à température ambiante pendant 45 mn. On purifie ce composé par chromatographies en couches minces préparatives (éluant : heptane-AcOEt (2:1)) et isole 150 mg de produit attendu (92%)

Exemple 9 : Sel de bis-[N-(1-méthyléthyl)-2-propanaminium] de l'acide [[1,5-dihydro-3-oxo-1-[(phénylsulfonyl)amino]carbonyl]-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique

148 mg de produit obtenu à l'exemple 8 sont solubilisés dans 1.5 ml de THF. 36 mg de tétrakisthiphénylphosphine palladium, puis 158,4 mg de diisopropylamine sont ajoutés à la solution. La réaction est laissée 20 minutes à 0°C, sous agitation et sous argon. On ajoute 0.1 ml d'éther, puis on filtre le précipité. On lave avec 1 ml d'un mélange THF-éther (4:1). 66 mg de produit attendu (35%) sont isolés.



Spectre RMN : (DMSO) 24H : 1.18 ppm (d, J = 6,5) Hh ; 4H :

3.28 ppm (sept, J = 6,5) ; Hi ; 1H : 2.98 ppm (d, J = 11,5) Hf1 ; 1H : 3.44 ppm (dd, J = 11,5-2,5) Hf2 ; 1H : 4.94 ppm (d, J = 2,5) He ; 2H : 4.06 ppm ; système de type AB Hg ; 1H : 6.84 ppm (td, J = 8-1,5) Hb ; 1H : 7.13 ppm (td, J = 8-1,5) Hb et Hd ; 1H : 7.23 ppm (dd, J = 8-1,5) Ha, 1H : 8.06 ppm (dd, J = 8-1,5) Hd ; 3H : 7.37 ppm (m) Hj ; 2H : 7.78 ppm (m) Hj ; <4H : 8.49 ppm (sl) H mobiles.

Spectre de Masse : 433+ MH⁺ ; 431+ MH⁺.

Spectre IR : Absorptions région $\nu(\text{NH})$; 1748 cm^{-1} $\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{COO}^-)$; 1500 cm^{-1} Aromatiques.

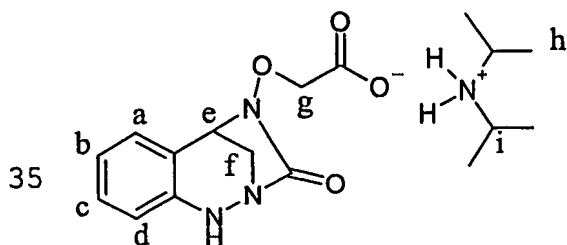
Exemple 10: 4,5-dihydro- α ,3-dioxo-4-[2-oxo-2-(2-propényloxy)éthoxy]-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-acétate d'éthyle

100 mg du produit obtenu à l'exemple 3 sont solubilisés dans 4 ml de CH_2Cl_2 anhydre. On ajoute ensuite 45,4 mg de triéthylamine puis, à 0°C , 61,37 mg de chloroglyoxylate d'éthyle puis 54,8 mg de diméthylaminopyridine. On laisse remonter à température ambiante. Après 15 mn, on évapore CH_2Cl_2 et le résidu est traité par un mélange heptane:AcOEt 1:1 et NaH_2PO_4 (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage de la phase organique à l'eau et séchage sur MgSO_4 , on évapore le solvante et isole 124.6 mg de produit attendu (93%).

Exemple 11 : Sel de *N*-(1-méthyléthyl)-2-propanaminium de
20 l'acide [(1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-
benzotriazépin-4(3*H*)-yl)oxy]-acétique

80,7 mg du produit obtenu à l'exemple 10 sont solubilisés dans 0.8 ml de THF. 32,2 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium, puis 141,6 mg de diisopropylamine sont ajoutés à la solution. La réaction est laissée 20 minutes à 0°C, sous agitation et sous argon. On ajoute 0.1 ml d'éther, puis on filtre le précipité et le lave avec 1 ml d'un mélange THF-éther (4:1). 87 mg de produit attendu (89%) sont isolés.

30



Spectre RMN : (DMSO) : 12H : 1.18 ppm (d, J = 6,5) Hh ; 2H : 3.24 ppm (sept J-6,5) Hi ; 1H : 3.00 ppm (d, J = 11) Hf1 ; 1H : 3.48 ppm (dd, J = 11-2,5) Hf2 ; 1H : 4.98 ppm (d, J = 2,5) He ; 1H : 4.02 ppm (s) Hg ; 1H : 6.54 ppm (dd, J = 8-1) Ha ou Hd ; 1H : 6.65 ppm (Tt) Hd , 1H : 7.11 ppm (td, J = 8-1,5) Hb et Hc ; 1H : 7.15 ppm (dd, J = 8-1) Ha ou Hd ; 1H : 8,54 H mobile.

Spectre de Masse : 351+ MH+.

Spectre IR : Absorptions région ν (NH) ν (C=O) ; 1750 cm⁻¹ ν (COO-) + aromatisées + déf. NH-NH2+ ; 1641-1607 -1572-1505

10 cm⁻¹.

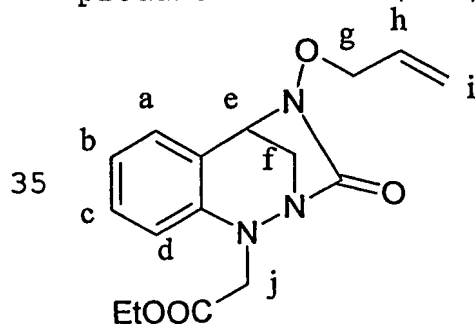
Spectre UV : 245 nm ϵ =7200 ; 288 nm ϵ =1800

Microanalyse:

Calculé :	Obtenu :
%C : 58.3%	%C : 58.4%
15 %H : 7.5%	%H : 7.5%
%N : 16%	%N : 15.5%
	%H2O : 0.4%

Exemple 12 : 4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétate d'éthyle

500 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 4 ml de DMF. On ajoute ensuite 397,2 mg de bromoacétate d'éthyle, puis, à 0°C, 114,1 mg d'hydrure de sodium (50% dans l'huile). Après 20 minutes sous agitation et sous argon, le milieu réactionnel est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique, on sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant heptane-AcOEt 2:1). On isole 418.4 mg de produit attendu (61%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 3H : 1.27 (t, J = 7) CH₃ de l'éthyle ;
 2H : 4.20 ppm (q, J = 7) CH₂ de l'éthyle ; 1H : 4.40 ppm, 1H :
 4.47 ppm système de type AB H_j ; 1H : 3.52 ppm (d, J =
 11,5) H_{f1} ; 1H : 3.60 ppm (dd, J = 11,5-3) H_{f2} ; 1H : 4.40 ppm
 5 (d, J = 3) H_e ; 2H : 4.42 ppm (masqué) H_g ; 1H : 6.01 ppm (m)
 H_h ; 1H : 5.31 ppm (dl, J = 10,5) H_{i1}, 1H : 5.35 ppm (dq, J =
 17-1,5) H_{i2} ; 1H : 6.46 ppm (dl, J = 8) H_d ou H_a ; 1H : 7.11
 ppm (dd, J = 8-1,5) H_a ou H_d ; 1H : 6.76 ppm (tl, J = 8), 1H :
 7.22 ppm (td, J = 8-1,5) H_c et H_b.

10 Spectre de Masse : 340+ M^{na+} ; 318+ M^{H+} ; 260+ M⁺⁻ (O=C-NH-O-
 CH₂-CH=CH₂) ; 217+ Peu ou pas de =C-NH.

Spectre IR : 1767 cm⁻¹ v(C=O) (Complexe) ; 1646 cm⁻¹ v(C=C) ;
 1608-1578 cm⁻¹ Aromatiques

Spectre UV : 250 nm ε=10000 ; 295 nm ε=2300.

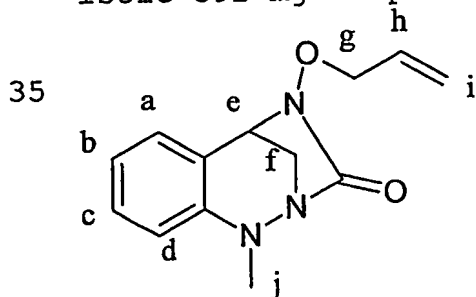
15 Microanalyse :

Calculé :	Obtenu :
%C : 62.9%	%C : 63%
%H : 7.5%	%H : 7.6%
%N : 13.8%	%N : 13.7%

20

Exemple 13 : 4,5-dihydro-1-méthyl-4-(2-propényloxy)-2,5-
 méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

462,5 mg du produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés
 25 dans 5 ml de DMF. On ajoute ensuite 567,6 mg d'iodure de
 méthyle puis, à 0°C, 96 mg d'hydrure de sodium (50% dans
 l'huile). Après 30 minutes sous agitation et sous argon, le
 milieu réactionnel est traité par un mélange heptane-AcOEt
 (1:2) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à
 30 l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique, on sèche
 sur MgSO₄, et on évapore le solvant. Le résidu est
 chromatographié sur silice (éluant heptane:AcOEt 2:1). On
 isole 392 mg de produit attendu (80%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 3H : 3.29 (s) H_j ; 1H : 3.23 ppm (d, J = 11,5) H_{f1} ; 1H : 3.59 ppm (dd, J = 11,5-3) H_{f2} ; 1H : 4.37 ppm (d, J = 3) H_e ; 2H : 4.41 ppm (dl, J = 7) H_g ; 1H : 6.01 ppm (m) H_h ; 1H : 5.31 ppm (dl, J = 10,5) H_{i1} ; 1H : 5.35 ppm (dq, J = 11,5-1,5) H_{i2} ; 1H : 6.64 ppm (dd, J = 8-1,5), 1H : 7.07 ppm (dd, J = 8-1,5) H_a et H_d ; 1H : 6.77 ppm (td, J = 8-1,5), 1H : 7.25 ppm (td, J = 8-1,5) H_c et H_b.

Spectre de Masse : 245+ M⁺ ; 188+ M⁺-(O-CH₂-CH=CH₂) ; 145+ M⁺-(NCO-O-Al₁).

10 Spectre IR : 1764 cm⁻¹ v(C=O) ; 1644 cm⁻¹ v(C=C) ; 1608-1576 cm⁻¹ Aromatiques.

Spectre UV : 253 nm ε=8900 ; 293 nm ε=2100

Exemple 14 : 4,5-dihydro-4-(2-propényloxy)-1-(3-pyridinylméthyl)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

462,5 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 10 ml de DMF. On ajoute ensuite 426,5 mg de chlorhydrate de 3-chlorométhylpyridine, puis, à 0°C, 113,5 mg d'hydrure de sodium (50% dans l'huile). Après 1 heure sous agitation et sous argon, le milieu réactionnel est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:1) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique, on sèche sur MgSO₄, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice (éluant heptane:AcOEt 3:1). On isole 180 mg de produit attendu (28%).

Exemple 15 : 4,5-dihydro-3-oxo-N-(phénylsulfonyl)-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-carboxamide

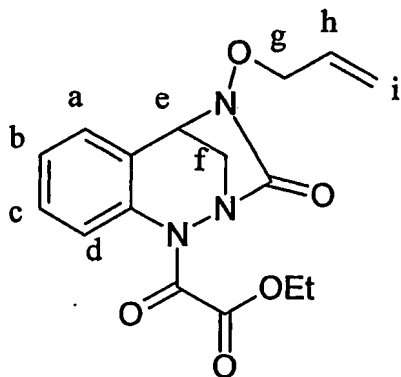
300 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 3 ml de toluène. On ajoute à 0°C 237,6 mg d'isocyanate de benzène sulfonyle. On laisse remonter à température ambiante. Après 15 mn sous agitation et sous argon. On filtre et lave les cristaux avec du toluène. On isole 480 mg de produit attendu (89%).

Exemple 16 : *N*-benzoyl-4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépine-1(3*H*)-carboxamide

400 mg du produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 5 ml de toluène. On ajoute à 0°C, 279,55 mg d'isocyanate de benzoyle. On laisse remonter à température ambiante. Après 30 mn sous agitation et sous argon, on filtre et lave les cristaux avec du toluène. On isole 429.4 mg de produit attendu (66%).

Exemple 17 : 4,5-dihydro- α ,3-dioxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2*H*-1,2,4-benzotriazépin-1(3*H*)-acétate d'éthyle

400 mg du produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 4 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute ensuite 192.1 mg (265 μ l) de triéthylamine puis, à 0°C, 259.8 mg de chloroglyoxylate d'éthyle puis 232 mg de diméthylaminopyridine. On laisse remonter à température ambiante. Après 15 mn sous agitation et sous argon, on évapore CH₂Cl₂. Le résidu est traité par un mélange heptane:AcOEt 1:1 et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO₄, on évapore le solvant. On isole 556 mg de produit attendu (97%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 3H : 1.40 (t, J = 7) CH₃ de l'éthyle ; 2H : 4.40 ppm (q, J = 7) CH₂ de l'éthyle ; 1H : 3.50 ppm (d, J = 12) Hf1 ; 1H : 3.75 ppm (dd, J = 12-3) Hf2 ; 1H : 4.40 ppm (d, J = 3) He ; 1H : 4.41 ppm (masqué) Hg ; 1H : 6.01 ppm (m) Hh ; 1H : 5.34 ppm (dl, J = 10) Hi1 ; 1H : 5.37 ppm (dq, J = 17,5-1,5) Hi2 ; 1H : 7.16 ppm (td, J = 8-1), 1H : 7.42 ppm

(td, $J = 8-1$) Hb et Hc ; 1H : 7.23 ppm (dd, $J = 8-1$) Ha ; 1H : 8.40 ppm (dd, $J = 8-1$) Hd.

Spectre de Masse : 332+ MH⁺ ; 354+ MNa⁺ ; 395+ MNa⁺+CH₃CN ; 685+ (2M+Na)⁺ ; 259+ MH⁺-(COOEt) ; 131+ MH⁺-(COCOOEt)-(CO-N-OAll).

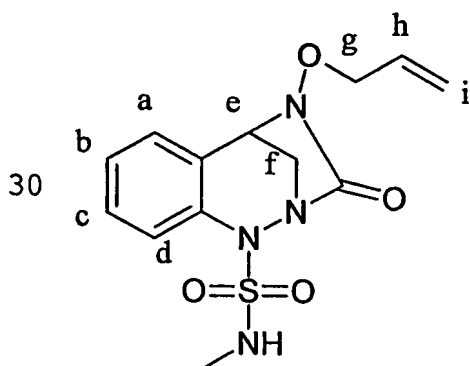
Spectre IR : 1794-1743-1699 cm⁻¹ ν (C=O) ; 1602-1582 cm⁻¹ Aromatiques ;

Spectre UV : 237 nm $\epsilon=7700$; 260 nm $\epsilon=8800$; inflexion à 276 nm

10

Exemple 18 : 4,5-dihydro-N-méthyl-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-sulfonamide

400 mg du produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute ensuite 576 mg de triéthylamine à 0°C, puis 740 mg de chlorure de méthylsulfamoyle. Le milieu est maintenu sous agitation pendant 20 mn. On évapore CH₂Cl₂. Le résidu est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:1) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO₄, on évapore le solvant. On répète la réaction avec 1.5 éq des deux réactifs ci-dessus. Le composé est ensuite chromatographié sur silice (éluant heptane-AcOEt (2:1). On isole 226 mg de produit attendu (40%).



35

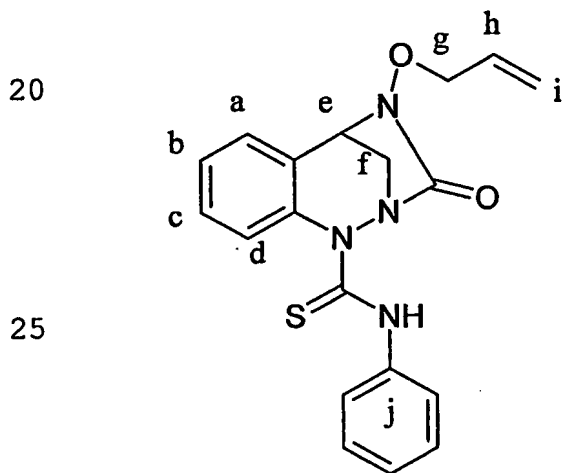
Spectre de Masse : 325+ MH⁺ ; 347+ MNa⁺ ; 388+ MNa⁺+CH₃CN ; 267+ MH⁺-(O-CH₂-CH=CH₂) ; 232+ MH⁺-(SO₂-NH-CH₃) ; 131+ MH⁺-(CO-N-O-CH₂-CH=CH₂)-(SO₂-NH-CH₃).

Spectre IR : 3380 cm^{-1} $\nu(\text{NH})$; 1781 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$; 1646 cm^{-1} $\nu(\text{C=C})$; 1602 cm^{-1} Aromatiques ; 1355-1175 cm^{-1} $\nu(\text{SO}_2)$.

Spectre UV : inflexion à 226, 272, 287 nm

5 **Exemple 19** : 4,5-dihydro-3-oxo-N-phényl-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-carbothioamide

40 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 2 ml de DMF. On ajoute ensuite 25,71 mg d'isothiocyanate de
10 phényle à 0°C, puis 9,129 mg d'hydrure de sodium (50% dans l'huile). On laisse remonter à température ambiante. Au bout de vingt minutes, le milieu est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH_2PO_4 (solution aqueuse 1M). Après
15 extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO_4 , on évapore le solvant. On triture le composé à l'éther. On isole 41.5 mg de produit attendu (66%).



30 Spectre RMN : (CDCl_3) : ^1H : 3.68 (dd, $J = 13-2$) Hf1 ; ^1H : 4.86 ppm (dd, $J = 13-2$) Hf2 ; ^1H : 4.43 ppm (t, $J = 2$) He ; 2H : 4.22 ppm (m) Hg ; ^1H : 5.91 ppm (m) Hh ; ^1H : 5.21 ppm (dl, $J = 10$) Hi1 ; ^1H : 5.27 ppm (dq, $J = 17-1,5$) Hi2 ; ^1H : 5.52 ppm (sl) H mobile ; ^1H : 7.31 ppm (td, $J = 8-1$), ^1H :
35 7.50 ppm (masqué) Hb et Hc ; ^1H : 7.41 ppm (dd, $J = 8-1$) Ha ; ^1H : 9.28 ppm (dd, $J = 8-1$) Hd ; 5H : 7.43-7.60 ppm (m) Hj.

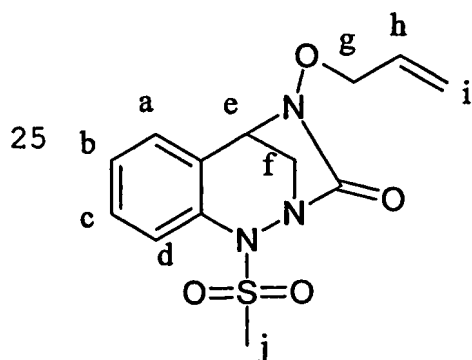
Spectre de Masse : 367+ MH⁺ ; 294+ MH⁺-(-N-O-CH₂-CH=CH₂) ; 189+ MH⁺-(O=C-N-O-CH₂-CH=CH₂)-(Ph) ; 175+ MH⁺-(CO-N-O-CH₂-CH=CH₂)-(-NH-Ph) .

Spectre IR : 3468±3265 cm⁻¹ ν(NH)_o ; 1745 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1646 cm⁻¹ ν(C=C) ; 1605-1596-1585-1494 cm⁻¹ Aromatiques ; 1355-1175 cm⁻¹ .

Spectre UV : 240 nm ε=17400 ; 311 nm ε=15600 .

10 **Exemple 20** : 4,5-dihydro-1-(méthylsulfonyl)-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

500 mg du produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute ensuite à 0°C, 545,2 mg de chlorure de méthane sulfonyle, puis 480,8 mg de triéthylamine, puis 581 mg de diméthylaminopyridine. Après 30 mn, on évapore le CH₂Cl₂, et le résidu est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO₄, on évapore le solvant. On isole 393.8 mg de produit attendu (59%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 3H : 3.41 (s) H_j ; 1H : 3.63 ppm (d) H_{f1} ; 1H : 3.71 ppm (dd) H_{f2} ; 1H : 4.38 ppm (d) H_e ; 1H : 4.43 ppm (d) H_g ; 1H : 6.01 ppm (m) H_h ; 1H : 5.35 ppm (d) H_{i1} ; 1H : 5.37 ppm (dq) H_{i2} ; 1H : 7.03 ppm (td) H_b ; 1H : 7.34 ppm (td) H_d ; 1H : 7.17 ppm (d) H_a ; 1H : 7.75 ppm (d) H_c .

Spectre de Masse : 309+ M⁺ ; 252+ M⁺-(-O-CH₂-CH=CH₂) ; 230+ M⁺-SO₂CH₃ ; 210+ 252+- (N=C=O) ; 174+ + M⁺-(-O-CH₂-CH=CH₂)-(SO₂-CH₃) ; 131 174+- (N=C=O) ; 103+ 131+-N₂.

Spectre IR : Peu ou pas de =C-NH.; 1790 cm⁻¹ v(C=O) ; 1645

5 cm⁻¹ v(C=C) ; 1603-1578 cm⁻¹ Aromatiques ; SO₂ probable.

Microanalyse :

Calculé :

Obtenu :

%C : 50.5%

%C : 62.9%

%H : 4.9%

%H : 7.5%

10 %N : 13.6%

%N : 13.8%

%S : 10.4%

%S : 10.4%

Exemple 21 : 4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-carboxamide

15

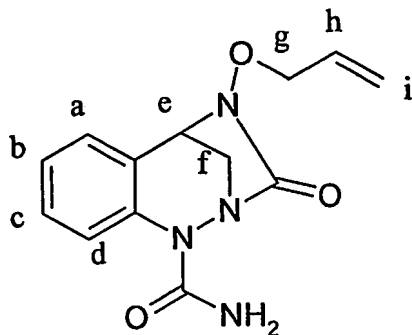
500 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 35 ml de CH₂Cl₂. On ajoute ensuite 642 mg de triéthylamine puis, à 0°C, 982,63 mg de diphosgène et enfin 290 mg de diméthylamino pyridine. On laisse remonter à température ambiante. Après 20 minutes sous agitation, sous argon, on ajoute quelques gouttes de CH₂Cl₂ saturé en ammoniacale, puis évapore le solvant puis traite le résidu avec un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase

20

organique et séchage sur MgSO₄, on évapore le solvant. Le produit repris à l'éther, cristallise. On isole 286 mg de produit attendu (48%).

25

30



35

Spectre RMN : (CDCl₃) : 1H : 3.36 ppm (d, J = 11,5) Hf1 ; 1H : 3.73 ppm (dd, J = 11,5-3) Hf2 ; 1H : 4.40 ppm (d, J = 3) He ; 2H : 4.44 ppm (dl, J = 6,5) Hg ; 2H : 6.02 ppm (m) Hh ; 1H : 5.35

ppm (dl, $J = 10$) H_{i1} ; $1H$: 5.37 ppm (dq, $J = 17-1,5$) H_{i2} ; $1H$: 7.01 ppm (td, $J = 8-1$), $1H$: 7.35 ppm (td, $J = 8-1$) H_b et H_c ; $1H$: 7.15 ppm (dd, $J = 8-1$) H_a ; $1H$: 8.40 ppm (dd, $J = 8-1$) H_d ; $1H$: 6.52 ppm (St) H mobile ; $1H$: 4.96 ppm (sl) et 6,96 (sl) NH_2 mobile.

Spectre UV : 241 nm $\epsilon=10000$; inflexion à 277.3 nm.

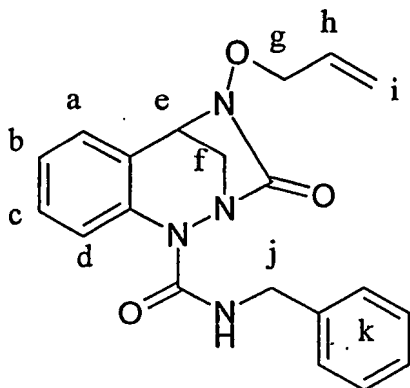
Spectre IR : 3475 cm^{-1} $\nu(NH)$; 1774-1700 cm^{-1} $\nu(C=O)$; 1569 cm^{-1} Aromatiques.

Microanalyse :

10	Calculé :	Obtenu :
	%C : 56.9%	%C : 56.6%
	%H : 5.1%	%H : 5.1%
	%N : 20.4%	%N : 20.4%

15 **Exemple 22 : 4,5-dihydro-3-oxo-N-(phénylméthyl)-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-carboxamide**

500 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans
 20 220 ml de CH_2Cl_2 anhydre. On ajoute ensuite à 0°C, 428 mg de thriéthylamine, puis 436,7 mg de diphosgène, puis 290 mg de diméthylamino pyridine. 20 minutes après, 254 mg de benzylamine sont ajoutés . On laisse remonter à température ambiante. On évapore le CH_2Cl_2 , le résidu est traité par un
 25 mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH_2PO_4 (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique, on sèche sur $MgSO_4$, et évapore le solvant. On isole 132 mg de produit attendu (17%).



Spectre RMN : (CDCl₃) : 1H : 3.31 ppm (d, J = 11,5) Hf₁ ; 1H : 3.68 ppm (dd, J = 11,5-3) Hf₂ ; 1H : 4.39 ppm (d, J = 3) He ; 2H : 4.43 ppm (dd, J = 6) Hg ; 1H : 6.01 ppm (m) Hh ; 1H : 5.33 ppm (d, J = 10) Hi₁ ; 1H : 5.36 ppm (dq, J = 17-1,5) Hi₂ ; 5 1H : 2H : 4.51 ppm (m) Hj ; 1H : 7.08 ppm (t₁, J = 5,5) NH mobile ; 1H : 6.99 ppm (td, J = 8,1) Hb ; 1H : 7.14 ppm (dd, J = 8-1) Ha ; 6H : 7.27-7.40 ppm (m) Hk + Hc ; 1H : 8.45 ppm (d₁, J = 8) Hd.

Spectre de Masse : 365+ MH⁺ ; 387+ Mna⁺ ; 428+ MNa⁺-CH₃CN ; 10 751+ (2M+Na)⁺ ; 322+ MH⁺-(-O-CH₂-CH=CH₂) ; 292+ MH⁺-(-N-O-CH₂-CH=CH₂) ; 265+ MH⁺-(CO-N-O-CH₂-CH=CH₂).

Spectre IR : 3428 cm⁻¹ ν(NH) ; 1783-1689 cm⁻¹ ν(C=O) ; 1645 cm⁻¹ ν(C=C) ; 1605-1585-1575-1505 cm⁻¹ Aromatiques.

Spectre UV : max 244 nm ε=12800 ; inf₁ 279, 288 nm.

15

Exemple 23 : 4,5-dihydro-1-(phénylméthyl)-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

300 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 20 3 ml de DMF. On ajoute à 0°C 180,6 mg de chlorure de benzyle puis, 68,5 mg d'hydruure de sodium (50% dans l'huile). Après 5 minutes sous agitation, sous argon, à 0°C, on rajoute 3 ml de DMF. Après 20 minutes, à 0°C, on rajoute du chlorure de benzyle et de l'hydruure de sodium (mêmes quantités). Après 10 25 minutes, le milieu réactionnel est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH₂PO₄ (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO₄, on évapore le solvant. Le produit est cristallisé dans l'éther. On isole 95.8 mg de 30 produit attendu (23%).

Exemple 24 : 4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétate de 1,1-diméthyléthyle

35 1,2 g de produit obtenu à l'exemple 1 sont solubilisés dans 15 ml de DMF anhydre. On ajoute ensuite à 0°C, 1,21 g de bromoacétate de terbutyle, puis 271 mg d'hydruure de sodium (50% dans l'huile). On laisse à 0°C pendant 15 minutes. Le

milieu réactionnel est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH_2PO_4 (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique et séchage sur MgSO_4 , on évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : heptane-AcOEt 1:2), et isole 1.52 g d'ester attendu (85%).

Exemple 25 : Acide 4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétique

10

On solubilise l'ester obtenu à l'exemple 24 dans 2.5 cm³ de CH_2Cl_2 et 7.5 cm³ d'acide trifluoroacétique. Au bout de 15 mn on évapore le solvant par entraînement au toluène, puis on fait cristalliser le composé dans l'éther. On obtient 519 mg d'acide attendu (41%).

Exemple 26 : 4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-N-propyl-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétamide

On solubilise 480 mg d'acide obtenu à l'exemple 25 dans 5 ml de DMF. 336,5 mg d'hydrate de 1-hydroxy benzotriazole, puis 350 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylamino propyl)-3-éthylcarbodiimide sont ajoutés à 0°C. Au bout de 20 mn à 0°C, on additionne 107,9 g de propylamine, puis on laisse 20 mn à 0°C. Le milieu réactionnel est traité par un mélange heptane-AcOEt (1:2) et NaH_2PO_4 (solution aqueuse 1M). Après extraction à l'AcOEt, puis lavage à l'eau de la phase organique, on sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant CH_2Cl_2 ; 6% Acétone). On isole 207 mg de produit attendu (38%).

Exemple 27 : Sel de sodium de 4,5-dihydro-3-oxo-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétate d'éthyle

410 mg du produit obtenu à l'exemple 12 sont solubilisés dans 4 ml de CH_2Cl_2 . 155.6 mg d'acide acétique puis 746 mg de tetrakistriphénylphosphène palladium sont ajoutés à la solution. Après 30 minutes sous agitation et sous argon, on

évapore le solvant et le résidu est chromatographié sur silice (éluant CH_2Cl_2 ; Acétone- CH_2Cl_2 ; Acétone CH_2Cl_2 +0,1% NEt_3 (100 ml)). Après évaporation des fractions, on ajoute au résidu 4 cm³ de pyridine puis 764 mg de complexe SO_3 -pyridine et on laisse sous agitation et sous argon 2 heures. On obtient le sel de 1-propényltriphénylphosphonium de 4,5-dihydro-3-oxo-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétate d'éthyle en solution dans le milieu réactionnel. Le produit est ensuite passé sur résine DOWEX 50*8 sous forme Na^+ en éluant par H_2O :10% THF. On évapore le THF, on lyophilise les fractions correspondantes, et pour finir on reprend à l'acétone pour éliminer Na_2SO_4 formé. On isole 182 mg de produit attendu (37%).

15 **Exemple 28 : Sel de sodium de 4,5-dihydro-1-méthyl-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one**

392 mg de produit obtenu à l'exemple 13 sont solubilisés dans 4 cm³ de CH_2Cl_2 . 192 mg d'acide acétique puis 924,47 mg de tétrakistriphénylphosphène palladium sont ajoutés à la solution. Après 30 mn sous agitation et sous argon, on ajoute 4 cm³ de pyridine puis 764 mg de complexe SO_3 -pyridine et on laisse sous agitation et sous argon 2 heures. Le solvant est évaporé. On isole le sel de triphénylphosphonium attendu par chromatographie sur plaque de silice (20% acétone + 0,1% triéthylamine). On isole la silice contenant le produit attendu, et extrait ce dernier avec 25 ml de CH_2Cl_2 -15% MeOH. Le produit est ensuite passé sur résine DOWEX 50*8 sous forme Na^+ en éluant par H_2O :10% THF. On évapore le THF, on lyophilise les fractions correspondantes, et pour finir on reprend à l'acétone pour éliminer Na_2SO_4 formé. On isole 220 mg de produit attendu (45%).

Spectre RMN : (DMSO) : 3H : 3.16 ppm (s) Hg ; 1H : 3.19 ppm (d, J = 11,5) Hf1 ; 1H : 3.54 ppm (dd, J = 11,5-3) Hf2 ; 1H : 4.73 ppm (d, J = 3) He ; 1H : 6.74 ppm (dl, J = 8), 1H : 7.05 ppm (dd, J = 8-1) Ha et Hd ; 1H : 6.76 ppm (td, J = 8-1), 1H : 7.24 ppm (td, J = 8-1) Hc et Hb

Spectre de Masse : 279+ $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}^+$; 284+ MH^+

Spectre IR : 3475 cm⁻¹ : aromatiques.

Spectre UV : (EtOH-HCl) : 242 nm ϵ =7300 ; 296 nm ϵ =1700.

Exemple 29 : Sel de sodium de 4,5-dihydro-1-(3-pyridinylméthyl)-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one

170 mg de produit obtenu à l'exemple 14 sont solubilisés dans 2 ml de CH₂Cl₂. 63,3 mg d'acide acétique puis 304,7 mg de tétrakistriphénylphosphène palladium sont ajoutés à la solution. Après 30 mn sous agitation et sous argon, on ajoute 2 cm³ de pyridine directement dans le CH₂Cl₂, puis 246 mg de complexe SO₃-pyridine et laisse sous agitation et sous argon pendant 2 heures. On évapore le solvant et chromatographie le résidu sur plaque de silice (20% acétone + 0,1% triéthylamine). On isole la silice contenant le produit attendu et extrait celui-ci avec 25 cm³ de CH₂Cl₂-15% MeOH. Le produit est ensuite passé sur résine DOWEX 50W*8 sous forme Na⁺ en éluant par H₂O:10% THF. On évapore le THF, lyophilise les fractions correspondantes, et pour finir on reprend à l'acétone pour éliminer Na₂SO₄ formé. On isole 54 mg de produit attendu (27%).

Spectre RMN : (DMSO) : 1H : 3.15 ppm (d, J = 11,5) Hf1 ; 1H : 3.52 , ppm (dd, J = 11,5-2,5) Hf2 ; 1H : 4.76 ppm (d, J = 2,5) He ; 1H : 4.64 ppm (d, J AB = 16) Hg1 ; 1H : 4.89 ppm (d, J AB = 16) Hg2 ; 1H : 6.85 ppm (dl, J = 8), 1H : 7.09 ppm (dd, J = 8-1) Ha et Hd ; 1H : 6.78 ppm (td, J = 8-1), 1H : 7.23 ppm (td, J = 8-1) Hb et Hc ; 7.38-8.63 ppm (m) Hh

Spectre de Masse : 363⁺ (M'+2H)⁺ ; 385⁺ (M'+H+Na) ; 747⁺ (2M'+2H+Na)⁺ ; 361⁺ M⁺ ; 723⁺ (2M'+H) ; 745⁺ (2M'+Na)

Spectre IR : Absorption dans la région ν (NH) ; 1762 cm⁻¹ ν (C=O) ; 1604-1575 cm⁻¹ Hétérocycle + Aromatiques.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION**I/ Activité antibactérienne in vitro, méthode des dilutions en milieu liquide**

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit la même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube est ensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en µg/ml.

On effectue ainsi des tests avec les produits des exemples 11, 14 et 28.

Ces composés ont les activités regroupées dans le tableau suivant :

Gram-positif CMI µg/ml à 24 heures	
S. aureus SG511	80 - 160
S. pyogenes A561	40 - 160
Gram-négatif CMI µg/ml à 24 heures	
E. coli UC1894	20 - 80
E. coli 1507E	20 - 160
E. coli DC2	20 - 80
E. cloacae 1321E	40 - 80

Les composés selon l'invention montrent donc une activité anti-bactérienne.

II/ ACTIVITE INHIBITRICE DE β -LACTAMASES

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des activités inhibitrices marquées contre les β -lactamases de diverses souches bactériennes et ces propriétés thérapeutiquement intéressantes peuvent être déterminées in vitro sur des β -lactamases isolées :

A. Préparation des β -lactamases Tem-1 et P99

Les β -lactamases sont isolées à partir de souches bactériennes résistantes aux pénicillines et aux céphalosporines (Tem1 et P99 sont respectivement produites
5 par *E.coli* 250HT21 et *E.Cloacae* 293HT6).

Les bactéries sont cultivées dans du bouillon cœur-cervelle à 37g/l(DIFCO), à 37°C. Elles sont récoltées en fin de phase exponentielle, refroidies et centrifugées. Les culots bactériens sont repris dans du tampon Phosphate de sodium
10 50mM, pH 7.0 et à nouveau centrifugés. Les bactéries sont reprises dans deux volumes de ce même tampon et lysées au moyen d'une French-Press maintenue à 4°C. Après une centrifugation 1h à 100 000G, à 4°C, les surnageants contenant la fraction soluble des extraits bactériens sont
15 récupérés et congelés à -80°C.

B. Détermination de l'activité β -lactamases

La méthode utilise comme substrat la Nitrocéfine (OXOID), céphalosporine chromogène, dont le produit d'hydrolyse par les B-lactamases est rouge et absorbe à 485nm. L'activité β -
20 lactamase est déterminée en cinétique par la mesure de la variation d'absorbance à 485nm résultant de l'hydrolyse du substrat sur un spectrophotomètre de plaques (Spectra Max Plus de Molecular Devices). Les expériences se font à 37°C. La quantité d'enzyme a été normalisée et les mesures se font
25 en vitesse initiale.

C. Détermination de l'activité inhibitrice des β -lactamases

Deux mesures sont effectuées, sans préincubation et avec préincubation de l'enzyme et de l'inhibiteur (5mn), afin de
30 tester l'irréversibilité de la réaction. Les produits sont testés à 6 ou 8 concentrations en duplicate. Le mélange réactionnel contient 100 μ M de Nitrocéfine et du tampon phosphate de sodium 50mM pH7.0.

D. Calculs des CI50

35 Les Vitesses d'hydrolyse sont mesurées avec et sans inhibiteur. On détermine la concentration d'inhibiteur qui inhibe de 50% la réaction d'hydrolyse de la Nitrocéfine par

l'enzyme (CI50). Le traitement des données est réalisé à l'aide du logiciel GraFit (Erathycus Software).

EXEMPLE n°	CI ₅₀ nM/TEM1	CI ₅₀ nM/P99
5	$5,7 \times 10^{-4}$ M	$4,6 \times 10^{-4}$ M
7	$1,1 \times 10^{-4}$ M	$6,3 \times 10^{-5}$ M
9	$1,6 \times 10^{-4}$ M	$1,8 \times 10^{-4}$ M
11	$1,4 \times 10^{-5}$ M	$1,5 \times 10^{-5}$ M
14	$2,6 \times 10^{-5}$ M	$1,7 \times 10^{-5}$ M
15	$4,5 \times 10^{-4}$ M	$1,1 \times 10^{-4}$ M
27	$7,5 \times 10^{-6}$ M	$5,3 \times 10^{-7}$ M
28	$1,2 \times 10^{-5}$ M	$3,7 \times 10^{-5}$ M

CI₅₀ après 5 mn de pré incubation avec l'enzyme.

5

Exemples de composition pharmaceutique :

1) On a préparé une composition pharmaceutique pour injection dont les ingrédients sont les suivants :

- composé de l'exemple 11 500 mg
- 10 - excipient aqueux stérile q.s.p. 10 ml

2) On a préparé une composition pharmaceutique (lyophilisat) pour injection renfermant :

- d'une part : composé de l'exemple 9 500 mg
- 15 - d'autre part : Céfotaxime 1 g
- excipient aqueux stérile q.s.p 5 ml

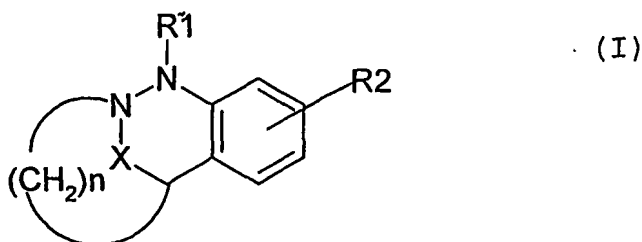
Les deux principes actifs peuvent, si désiré, être introduits séparément dans deux ampoules ou flacons distincts.

20

25

REVENDICATIONS

1) Un composé répondant à la formule (I) ou l'un de ses sels avec les bases ou les acides :



dans laquelle :

n est égal à 1 ou 2,

R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical (CH₂)_n.R^o₁ dans lequel n' est égal à 0 ou 1 et R^o₁ représente un radical aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, hétéroaryle renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène, COR', CONR'R'', CSNR'R'', COCOOR', SO₂NR'R'', SO₂R', CO₂R' ou CN,

R' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ou aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone,

25 R'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aryl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, SO₂-R' ou COR', R' étant défini comme ci-dessus,

30 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par les radicaux halogéno, alkyl, OH, Oalkyl, NO₂, NH₂, NHalkyl, N(alkyl)₂, NHCOalkyl, NHSO₂alkyl, CONHalkyl, SO₂NHalkyl, COOH, COOalkyl, CN, OSO₂alkyl, NHCONHalkyl et COalkyl, alkyl renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

X représente un groupement divalent -C(O)-N(OR₃)- relié à l'atome d'azote par l'atome de carbone, dans lequel R₃ est

choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux R, Y, Y₁, Y₂, et Y₃,

R est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical pyridyle ou carbamoyle, un radical alkényle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ou aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH₂, NO₂, alkyle renfermant de jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

Y est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COR, COOH, COOR, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR, CH₂CONHOH, CH₂CONHCN, CH₂tétrazole, CH₂tétrazole protégé, CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) et CH₂PO(OH)₂,

Y₁ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux SO₂R, SO₂NHCOR, SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR et SO₃H,

Y₂ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux PO(OH)₂, PO(OR)₂, PO(OH)(OR) et PO(OH)(R),

Y₃ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole, tétrazole substitué par le radical R, squarate, NR tétrazole, NR tétrazole substitué par le radical R et NRSO₂R, R étant défini comme ci-dessus.

2) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que n est égal à 1.

3) Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène.

4) Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical (CH₂)_nR°₁ dans lequel n' est égal à 0 ou 1 et R°₁ représente un radical aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, hétéroaryle renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène, CONR'R'', CSNR'R'', COCOOR',

SO₂NR'R", SO₂R' ou CO₂R', R' et R" étant définis comme à la revendication 1.

5) Composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que X représente un groupement divalent
 5 -C(O)-N(QR₃)- dans lequel R₃ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux R, Y, Y₁, R, Y et Y₁ étant définis comme à la revendication 1.

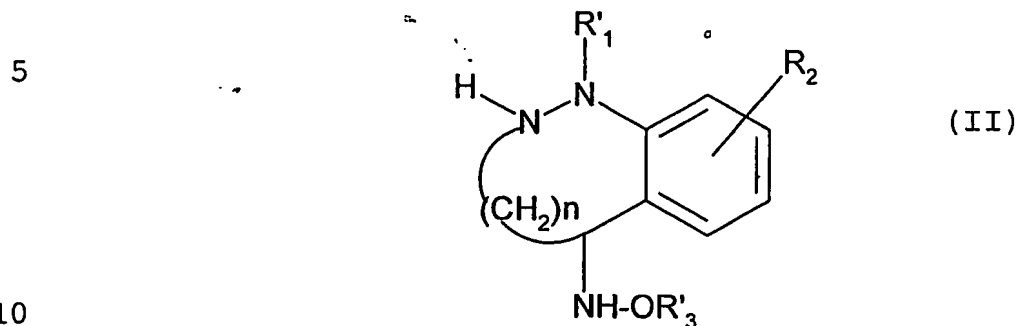
6) Composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 10 - l'acide [[1,5-dihydro-1-(méthylsulfonyl)-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique,
- l'acide[[1-[(benzoylamino)carbonyl]-1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique,
- 15 - l'acide[[1,5-dihydro-3-oxo-1-[(phénylsulfonyl)amino carbonyl]-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl]oxy]-acétique,
- l'acide [(1,5-dihydro-3-oxo-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-4(3H)-yl)oxy]-acétique,
- 20 - la 4,5-dihydro-1-méthyl-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one,
- la 4,5-dihydro-4-(2-propényloxy)-1-(3-pyridinylméthyl)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-3(1H)-one,
- 25 - le 4,5-dihydro-3-oxo-N-(phénylsulfonyl)-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-carboxamide,
- le N-benzoyl-4,5-dihydro-3-oxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépine-1(3H)-carboxamide,
- 30 - le 4,5-dihydro-α,3-dioxo-4-(2-propényloxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétate d'éthyle,
- le 4,5-dihydro-3-oxo-4-(sulfooxy)-2,5-méthano-2H-1,2,4-benzotriazépin-1(3H)-acétate d'éthyle,
- 35

ainsi que leurs sels tels que définis à la revendication 1.

7) Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comporte :

a) une étape au cours de laquelle on fait réagir avec un agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une base, un composé de formule (II) :

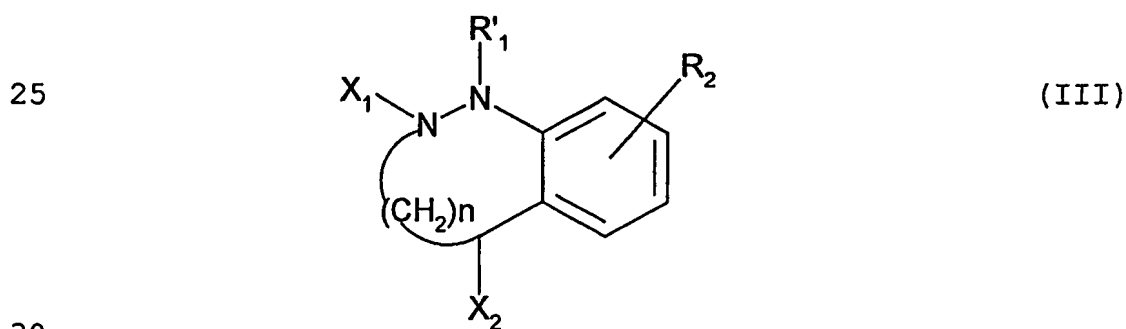


dans laquelle :

R'1 représente un radical R1 ou un radical qui est un précurseur de R1, R2 et n sont tels que définis à la revendication 1 et R'3 représente un groupement protecteur de l'hydroxy ou un radical Rp, Yp, Y1p, Y2p ou Y3p, ces radicaux ayant respectivement les valeurs de R, Y, Y1, Y2 et Y3 indiquées à la revendication 1, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives présentes sont le cas échéant protégées, en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule (III) :

15

20



dans laquelle :

R'1, R2 et n ont les mêmes significations que ci-dessus et soit X1 est un atome d'hydrogène et X2 représente un groupement -N(OR'3)-CO-X3, R'3 étant tel que défini précédemment et X3 représentant le reste de l'agent de carbonylation, soit X2 représente un groupement -NH-OR'3 et X1 représente un groupement CO-X3, X3 étant défini comme précédemment ;

35

b) une étape au cours de laquelle on cyclise l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

et en ce que :

c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou l'étape b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- estérification
- 10 - saponification,
- sulfatation,
- phosphatation
- amidification,
- acylation,
- 15 - sulfonylation ;
- alkylation ;
- formation d'un groupe urée ;
- introduction d'un groupement tétrazole;
- réduction d'acides carboxyliques ;
- 20 - déshydratation d'amide en nitrile ;
- salification ;
- échange d'ions ;
- séparation de d'énantiomères ;
- nitration ;
- 25 - réduction d'un nitro en amino ;
- halogénéation ;
- carbamoylation ;
- cyanuration.

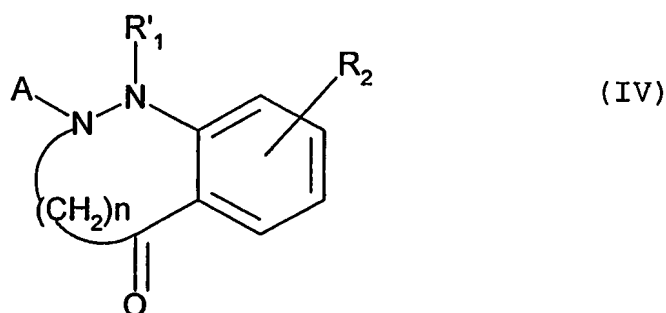
8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'agent de carbonylation est choisi dans le groupe constitué par le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, les chloroformiates d'aryle, d'aralkyle, d'alkyle et d'alkényle, les dicarbonates d'alkyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges.

9) Procédé selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction de carbonylation a lieu en présence d'une base.

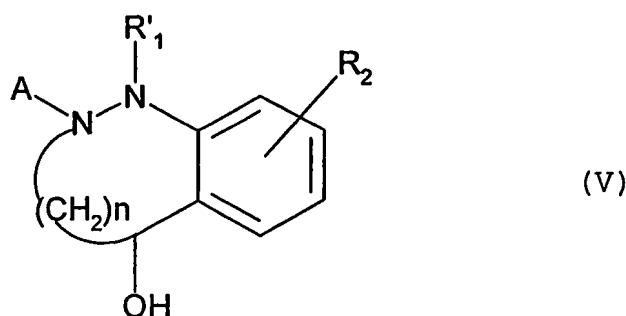
10) Procédé selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que dans l'étape b) la base est choisie dans le groupe constitué par les amines, les hydrures, alcoolates, amidures ou carbonates de métaux alcalins ou
5 alcalino-terreux.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que la base est une amine.

12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est
10 obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (IV) :

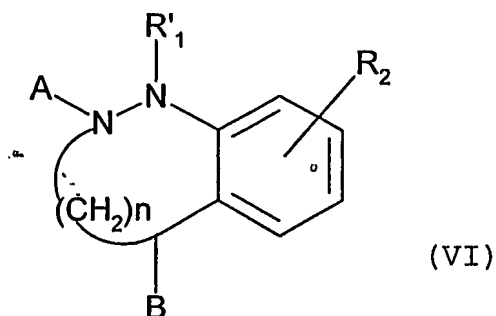


20 dans laquelle R'_1 , R_2 et n sont définis comme à la revendication 7, et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, par un agent de réduction, pour obtenir un composé de formule (V) :



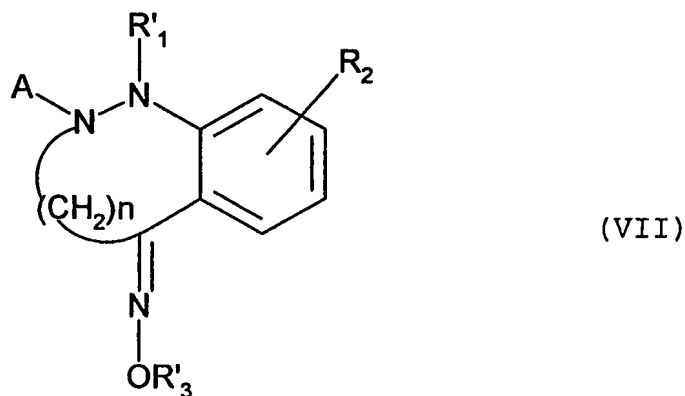
dans laquelle A, R'_1 , R_2 et n conservent leur signification précitée, dans lequel, le cas échéant, l'on remplace le groupement OH par un groupe partant, pour obtenir un composé
35 de formule (VI) :

60



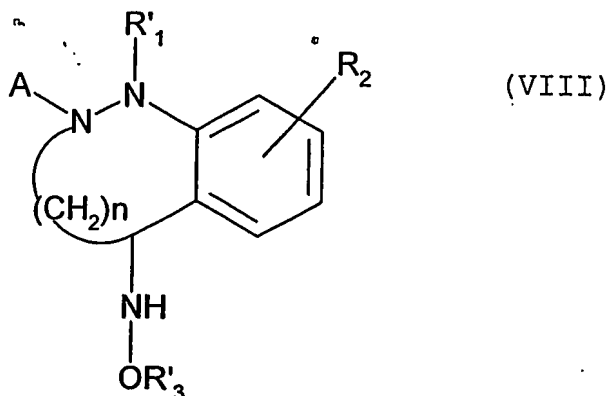
dans laquelle A, R'₁, R₂, et n conservent leur signification précitée et B représente un groupe partant, que l'on traite par un composé de formule NH₂-OR'₃, R'₃ conservant la signification indiquée à la revendication 7, puis, le cas échéant, par un agent de déprotection approprié de l'atome d'azote.

13) Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est obtenu par un procédé selon lequel on traite un composé de formule (IV) telle que définie à la revendication 12, par un composé de formule H₂N-OR'₃, pour obtenir un composé de formule (VII) :



dans laquelle A est défini comme à la revendication 12 et R'₁, R₂, n et R'₃ sont définis comme à la revendication 7, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :

5



10

dans laquelle A, R'₁, R₂, n et R'₃ sont définis comme précédemment, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié.

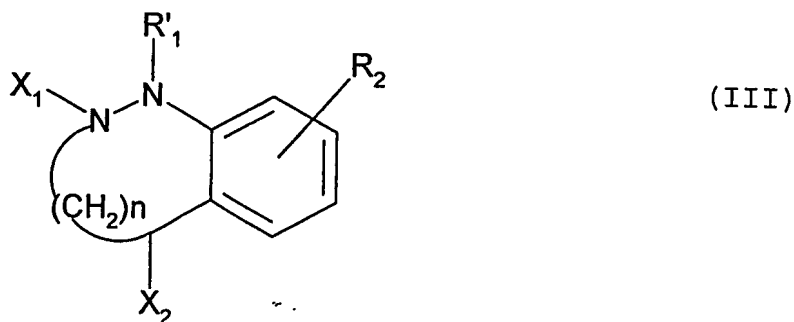
14) A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

15) A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 6, ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

16) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 14 ou 15.

17) Composé de formule générale (III) ou l'un de ses sels avec un acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :

30

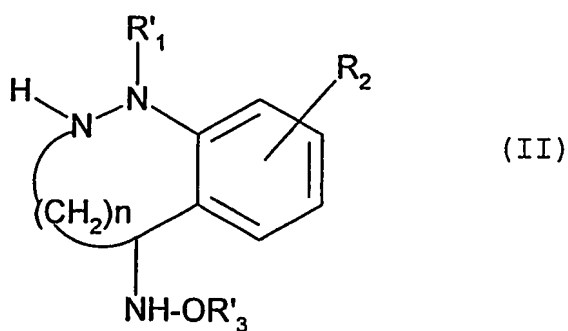


35

dans laquelle :

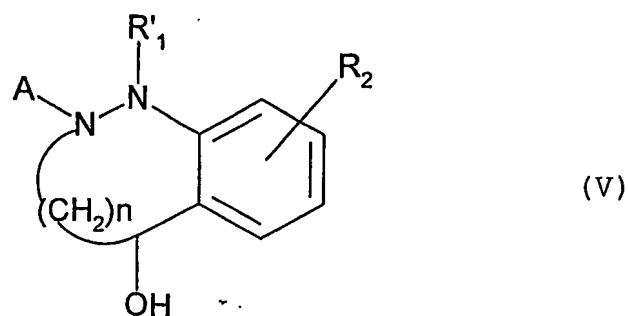
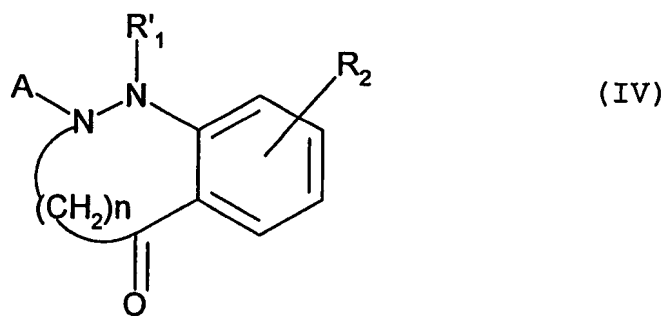
R'_1 , R_2 , X_1 , X_2 et n ont les mêmes significations qu'à la revendication 7.

18) Composé de formule générale (II) ou l'un de ses sels avec acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



dans laquelle R'_1 , R_2 , R'_3 et n ont les mêmes significations qu'à la revendication 7.

19) Composés de formule (IV) et (V) ou l'un de leurs sels avec les acides, notamment leurs chlorhydrates et leur trifluoroacétates :

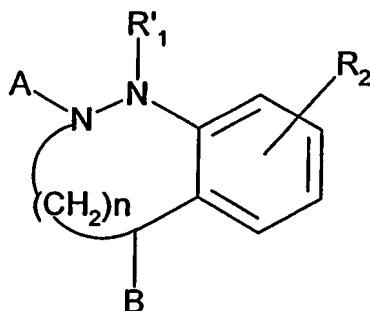


dans lesquelles A, R₂ et n sont définis comme à la revendication 12 et R'₁ représente un radical (CH₂)_nR°₁ dans lequel n' est égal à 0 ou 1 et R°₁ représente un radical hétéroaryle renfermant jusqu'à 15 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène, COR', CONR'R'', CSNR'R'', COCOOR', SO₂NR'R'', SO₂R', CO₂R' ou CN,

R' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ou aryle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, et

R'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, aryl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, SO₂-R' ou COR', R' étant défini comme ci-dessus.

20) Composé de formule (VI) ou l'un de ses sels avec un acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :

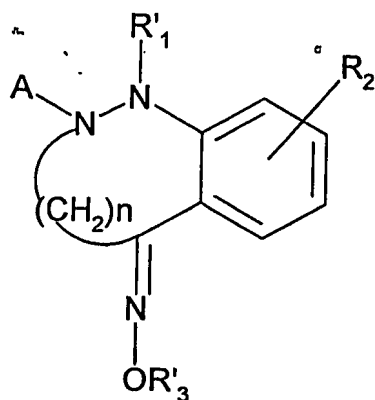


(VI)

dans laquelle A, R'₁, R₂, B et n ont les mêmes significations qu'à la revendication 12.

21) Composés de formules (VII) et (VIII) ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates :

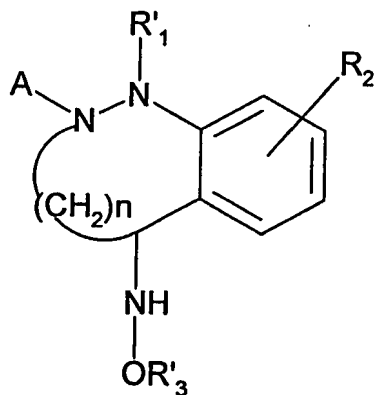
5



(VII)

10

15



(VIII)

20

dans lesquelles A, R₁, R₂, n et R₃ sont définis comme à la revendication 13.

25

30

35

40

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/08 A61K31/4995 A61P31/00 C07D237/28 C07D243/02
 //(C07D487/08,237:00,235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 10172 A (AVENTIS PHARMA) 7 February 2002 (2002-02-07) pages 16 (3-7), 130(24)-132(16); revendication 1	1, 14
P, A	WO 02 100860 A (AVENTIS PHARMA) 19 December 2002 (2002-12-19) page 22, line 17 - line 36; claim 1	1, 14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2004

Date of mailing of the international search report

23/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210172	A	07-02-2002	FR 2812635 A1	08-02-2002
			AU 7990501 A	13-02-2002
			BG 107497 A	30-09-2003
			BR 0112986 A	08-07-2003
			CA 2417475 A1	07-02-2002
			CN 1468242 T	14-01-2004
			CZ 20030223 A3	13-08-2003
			EP 1307457 A1	07-05-2003
			WO 0210172 A1	07-02-2002
			HU 0302943 A2	29-12-2003
			NO 20030494 A	28-03-2003
			SK 1052003 A3	04-11-2003
			US 2003199541 A1	23-10-2003
<hr/>				
WO 02100860	A	19-12-2002	FR 2825705 A1	13-12-2002
			WO 02100860 A2	19-12-2002
<hr/>				

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D487/08 A61K31/4995 A61P31/00 C07D237/28 C07D243/02
 //(C07D487/08,237:00,235:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02 10172 A (AVENTIS PHARMA) 7 février 2002 (2002-02-07) pages 16 (3-7), 130(24)-132(16); revendication 1	1,14
P,A	WO 02 100860 A (AVENTIS PHARMA) 19 décembre 2002 (2002-12-19) page 22, ligne 17 - ligne 36; revendication 1	1,14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

*** Catégories spéciales de documents cités:**

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0210172	A	07-02-2002	FR	2812635 A1	08-02-2002
			AU	7990501 A	13-02-2002
			BG	107497 A	30-09-2003
			BR	0112986 A	08-07-2003
			CA	2417475 A1	07-02-2002
			CN	1468242 T	14-01-2004
			CZ	20030223 A3	13-08-2003
			EP	1307457 A1	07-05-2003
			WO	0210172 A1	07-02-2002
			HU	0302943 A2	29-12-2003
			NO	20030494 A	28-03-2003
			SK	1052003 A3	04-11-2003
			US	2003199541 A1	23-10-2003
WO 02100860	A	19-12-2002	FR	2825705 A1	13-12-2002
			WO	02100860 A2	19-12-2002